

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

No

THÈSE

171

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

THÉRÈSE BELOT

Née le 8 Juin 1901, à EAUBONNE (Seine-et-Oise)

Étude Pathogénique et Thérapeutique
du Syndrome de Virilisme
de la Femme Pubère

Président : Léon BINET, *Professeur*



PARIS

IMPRIMERIE MAURICE BRENNER & Cie

25, Passage du Grand-Cerf

—
1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

Nº

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
PAR

THÉRÈSE BELOT

Née le 8 Juin 1901, à EAUBONNE (Seine-et-Oise)

Étude Pathogénique et Thérapeutique
du Syndrome de Virilisme
de la Femme Pubère

Président : Léon BINET, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE MAURICE BRENNER & Cie
25, Passage du Grand-Cerf

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LEON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie et thérapeutique générale	BRUMPT
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL - LAVAS-TINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	M. VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIÈRE.
	CUNÉO.
	GOSSET.
	CRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY.
Clinique cardiologie	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). ..	Pathologie médicale.
BERNARD (E.) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. ..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCC	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZÉLOT		MOURÉ	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR- VALLERY-RADOT.		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT,	
agrége	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
PHILIBERT,	
agrége	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ ...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Léon BINET

*Avec mes sentiments de vive gratitude
et mes remerciements pour avoir bien
voulu accepter de présider à cette
thèse.*

A Monsieur le Docteur Jean SEGUY

*Avec mes remerciements pour l'aide si
efficace qu'il m'a apportée dans la
réalisation de ce travail, au maître
et à l'ami.*

A Messieurs les Professeurs

ACHARD

HARVIER

OMBREDANNE

A Messieurs les Agrégés

CHABROL

HEITZ-BOYER

A Monsieur le Docteur GRENET

*Qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de mes sentiments de
respect et de reconnaissance pour
leur enseignement.*

A Monsieur le Docteur BARIÉTY, Agrégé

*Mon premier maître dans les Hôpitaux,
avec mon souvenir reconnaissant pour
l'excellente orientation donnée dès le
début de mes études médicales.*

Aux Docteurs Léopold LÉVY

HERRENDSCHMIDT

PARAT

Mes Maîtres

IN MEMORIAM.

A MES PARENTS

*Qui ont eu le courage et la longue patience
de m'aider à réaliser ma vocation, ce
travail est tout particulièrement dédié,
trop faible témoignage de mon affection
filiale.*

A MON FIANCÉ

Avec toute ma tendresse.

A MA FAMILLE, A MES AMIS

*Dont la constante affection a soutenu
mon courage.*

*Que Monsieur LEBSTEIN, bibliothécaire à la Faculté,
veuille bien trouver ici mes remerciements pour sa collabora-
tion dans la lecture des travaux allemands, ainsi que mon
imprimeur et ami Monsieur Maurice BRENNER pour le
soin apporté à la présentation de ce travail.*

Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère

INTRODUCTION

L'origine de ce travail est l'examen d'une jeune femme, que nous avons observée avec le docteur Jean SEGUY. Elle présentait un syndrome d'hirsutisme viril très marqué, remontant à l'enfance, mais qui s'était accentué dans les dernières années.

Mme A..., âgée de 22 ans lorsque nous l'avons vue pour la première fois en mai 1935, est réglée depuis l'âge de seize ans et demi, très irrégulièrement, mais il n'y a jamais eu d'aménorrhée. Depuis son mariage, remontant à un an, elle souffre huit jours avant la date présumée des règles et jusqu'à leur apparition, avec un retard variant de huit jours à plus d'un mois et demi, en moyenne trois à quatre semaines. Cette jeune femme est alors extrêmement nerveuse, sujette à de fréquentes colères et crises de nerfs, à des nausées. Ces troubles cèdent au premier jour des règles, qui sont douloureuses, sans peaux ni caillots. D'autre part, elle est frileuse, a eu des engelures dans l'enfance, lesquelles ont disparu quand elle a été réglée, elle transpire peu. En dix mois elle a grossi de cinq kilos. La libido est normale.

A l'examen, hirsutisme marqué, atteignant :

- 1° Les quatre membres ;
- 2° Le tronc : en arrière, le long de la colonne vertébrale,
les omoplates,
le sacrum ;
en avant, toison pubienne très fournie, remontant
le long de la ligne médiane dans la région périombilicale
et inter mammaire ;
- 3° Le visage : faces latérales des joues, le long du maxillaire inférieur, un peu sur le menton et la lèvre supérieure, les sourcils sont très larges, la chevelure normale.

La peau, sans être rude, est un peu rêche au toucher, avec plusieurs taches pigmentées sur le visage, et acné précataméniale.

Les dents sont mauvaises, comme du reste chez ses cinq frères et sœurs, qui, par contre, ont une pilosité normale. Les ongles sont friables.

La tension au Vaquez : 13 —9.

Cette jeune femme a une morphologie féminine normale : la voix garde un timbre élevé, les seins sont bien développés.

Rien dans les antécédents personnels ou héréditaires ne permet de trouver une cause à l'état actuel.

Quelques dosages de folliculine ont été pratiqués dans les urines par H. SIMONNET :

20 juin 1935, 13^e jour du cycle : 100 U.R. par litre ;

8 juillet, 31^e jour du cycle : 150 U.R. par litre ;

20 juillet, 17^e jour du cycle : 60 U.R. par litre.

En janvier 1936, elle a été testée au point de vue endocrinien par le Dr FERRIER, qui répond : thyroïde et hypophyse à stimuler. réaction mammaire liée à une hyperfolliculinémie.

Le traitement mis en vigueur a été dirigé surtout en vue d'améliorer l'état général et la fonction ovarienne, mais la pilosité est restée telle. Nous considérons que cette malade est à surveiller, car il est possible qu'ultérieurement elle complète le tableau de virilisation qu'elle ne fait qu'ébaucher à l'heure actuelle.

Plus récemment, il nous a été donné d'examiner un cas analogue, mais, à notre avis, d'évolution plus avancée, la voix était grave, les seins légèrement atrophiques, la libido troublée.

Il nous a paru intéressant, à propos de tels sujets, de rechercher dans la littérature médicale, les observations de cas analogues d'abord, puis élargissant notre enquête, celles des cas de virilisme survenant chez la femme pubère avant la ménopause.

A la lumière des acquisitions récentes dans le domaine de la physiologie des glandes sexuelles, nous pensons que l'étude des différentes observations publiées peut permettre d'entrevoir l'explication de certains problèmes endocriniens qui restent encore très complexes.

La masculinisation de la femme est essentiellement caractérisée par la régression des caractères sexuels secondaires féminins, qui, tantôt sont remplacés complètement par des caractères sexuels secondaires masculins, tantôt ne régressent qu'en partie et coexistent avec les caractères masculins. Fait capital, les caractères sexuels primaires persistent sans être modifiés.

Une question nous paraît importante, sur laquelle nous voulons insister. Nous croyons qu'il est utile de faire une distinction nette entre hirsutisme et virilisme, souvent confondus dans la littérature.

L'hirsutisme est une hypertrichose, sans modification dans la sphère génitale, c'est-à-dire sans aménorrhée, sans hypertrophie clitoridienne, sans modification de la voix, de la morphologie générale, comme on l'observe au contraire dans le syndrome de virilisation.

D'ailleurs, si l'hirsutisme systématisé fait toujours partie du syndrome virilisme, il peut exister seul, à l'état isolé, comme chez notre patiente et peut-être doit-on considérer cet aspect comme des cas frustes du syndrome.

Dans notre travail nous nous proposons d'étudier le syndrome clinique et les deux problèmes qu'il pose : problème pathogénique et problème thérapeutique.

PREMIERE PARTIE

LE SYNDROME CLINIQUE

Nous laisserons de côté les cas de virilisme congénital, qui entrent dans l'étude des pseudohermaphrodismes : ils ne sont peut-être que des formes plus ou moins fixées et irréversibles du même syndrome survenant au cours de la vie embryonnaire ou fœtale, évoluant sur un temps relativement long, entraînant des modifications tissulaires profondes. Nous laisserons également les cas de virilisation des petites filles avant la puberté, pour nous intéresser uniquement au virilisme survenant chez la femme menstruée.

Ce syndrome commence à tout âge, mais avec un maximum de fréquence avant trente ans, et présente deux groupes de signes, le plus souvent contemporains : déféminisation, masculinisation.

1^o Déféménisation.

Une jeune femme, jusque-là bien réglée, voit brusquement, quelques années après la puberté, ses règles s'arrêter. Cette *aménorrhée* résiste à tous les traitements. Elle est parfois d'emblée définitive et complète, parfois progressive, les règles diminuant en quantité avant de cesser. La *stérilité* est habituelle, sauf tout au début des troubles, mais dans l'éventualité d'une grossesse à ce moment, l'*avortement précoce* est presque de règle.

Les seins s'atrophient, deviennent flasques, tombants, n'offrent à la palpation qu'une masse glandulaire extrêmement réduite. On a parfois noté la sécrétion de colostrum (WAGNER).

En même temps, le *pannicule adipeux* sous-cutané disparaît, disparition surtout visible aux membres qui perdent leur rondeur féminine, les muscles deviennent saillants, les veines très apparentes, les proéminences osseuses marquées. Parfois les creux sus et sous-claviculaires apparaissent profonds comme chez l'homme, mais cette évolution est moins constante et peut être masquée par une autre transformation que nous verrons plus bas.

2° Masculinisation.

Dans le même temps apparaît l'*hirsutisme viril* qui comprend deux ordres de troubles :

— Une pilosité exagérée répartie sur le visage, les joues, le menton, la lèvre supérieure ; les sourcils sont souvent élargis ; elle existe également sur les membres et sur le tronc, en arrière dans la région interscapulaire, en avant autour des mamelons, sur la région sternale et dans la région génitale, les poils très abondants forment au-dessus du triangle pileux féminin à base supérieure, un second triangle qui s'étend sur la paroi abdominale et dont le sommet aboutit à l'ombilic.

— En opposition avec cette exubérance pileuse, on remarque une *calvitie* fronto-pariéto-temporale accusée, parfois une tonsure ; toujours les cheveux sont plus clairsemés, cassent souvent assez courts sur le reste du crâne.

La *peau* perd sa finesse et son velouté, elle devient rude et rêche, présente souvent des éruptions d'acné comparables à l'acné juvénile des adolescents. Le *faciès* devient vultueux, les traits durs, masculins. Les photographies publiées par HARE, ROSS et CROOKE du sujet de leur observation sont, à ce propos, extrêmement typiques et nous y renvoyons le lecteur.

Très souvent il se fait une répartition de la graisse qui augmente l'aspect mâle de la femme. Tandis que, comme nous l'avons dit, le pannicule adipeux diminue sur les membres, il y a *obésité* de la face, du cou, des épaules, de la partie supérieure du tronc, épaissement qui transforme complètement la morphologie primitive de la femme et contribue à la rendre méconnaissable.

Le *timbre de la voix* change, la voix mue, devient rauque, puis grave, le soprano évolue baryton ou basse, par suite de modifications survenant dans les ligaments et cartilages du larynx, la pomme d'Adam devient saillante.

Les *organes génitaux externes* sont, eux aussi, touchés. Développement accentué des grandes et petites lèvres, qui prennent un aspect pseudo-scrotal, le clitoris grandit, devient péniforme.

Le *psychisme* est souvent modifié, la malade devenant violente, d'un caractère difficile, impatiente, autoritaire. Les crises de dépression nerveuse ne sont pas très rares chez ces malades qui souffrent moralement de leur déchéance.

Les *modifications de l'instinct sexuel* sont délicates à apprécier exactement. Le plus souvent, on observe la frigidité complète, parfois certaines tendances à l'homosexualité, plus ou moins conscientes, qui ne sont pas sans augmenter le trouble psychique des malades.

Nous ajoutons que les modifications de la *force musculaire* sont variables ; le plus souvent elle semble augmenter au début, parfois de façon considérable, pour diminuer ensuite.

Si la maladie débute quand le sujet n'a pas achevé sa croissance, on constate de grosses modifications du *squelette* qui prend les caractères mâles, visibles au niveau de la ceinture scapulaire qui s'élargit, et pelvienne : le bassin se redresse, devient étroit, les fémurs se verticalisent, lésions qui, après la guérison, peuvent être cause de dystocies au moment d'accouchements ultérieurs (Obs. de TAYLOR, KROCK et WOLFERMAN, 1933, de MATHIAS).

La *tension artérielle* est souvent augmentée ; la *glycosurie* fréquente.

Des FORMES CLINIQUES pourraient être décrites suivant la prédominance d'un symptôme, ou leur intensité, ou selon l'étiologie en s'appuyant sur le groupement ou la date d'apparition des divers troubles. Nous n'en voyons pas l'utilité actuelle. Rien dans l'examen clinique ne peut entraîner le diagnostic de l'organe primitivement atteint, tout ce que l'on peut dire, c'est que peut-être, une augmentation de la tension artérielle, une glycosurie élevée et l'obésité s'associent de façon plus fréquente, mais non exclusive, répétons-le, dans les lésions hypophyso-surrénales plutôt que dans les génitales. Certains auteurs pensent trouver une orientation très relative du diagnostic étiologique dans l'étude de la répartition des poils du visage, la pilosité suivant l'arc du maxillaire inférieur, — favoris, — marchant de pair avec la probabilité de lésion hypophysaire, celle plus marquée au pourtour buccal dans les autres cas.

En présence d'un tel syndrome dont le diagnostic clinique est évident, le problème pathogénique se pose, souvent difficile à résoudre.

DEUXIEME PARTIE

LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE

La solution du problème pathogénique se trouve fondée sur des observations cliniques, des dosages biologiques, des résultats expérimentaux.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS CLINIQUES

Une certaine confusion règne dans les observations entre virilisme et hirsutisme, confusion que l'on retrouve dans l'attribution du virilisme aux lésions d'un organe, dans la détermination histologique des tumeurs enlevées qui ouvrent souvent la voie aux controverses.

Parmi les nombreuses observations publiées nous donnerons la préférence aux plus récentes, mieux décrites, et parmi elles aux cas comportant opération curative ou autopsie.

Le syndrome a été attribué par les auteurs à des lésions :

- 1° des ovaires,
- 2° de la cortico-surrénale,
- 3° de l'hypophyse,
- 4° de la thyroïde,
- 5° du thymus.

A. — **Virilisme paraissant imputable à une lésion ovarienne.**

Chez la femme normale, la sécrétion ovarienne est suffisante pour déterminer l'habitus externe féminin durant l'enfance, l'apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté, et la persistance de ces caractères sexuels, avec leur conséquence, jusqu'à la ménopause.

A la ménopause, la sécrétion ovarienne entrant en régression, il est fréquent d'observer, chez un certain nombre de femmes, de petits signes de virilisme : masculinisation des traits, apparition de poils sur le menton et la lèvre supérieure, modifications partielles de la voix, etc... Légers et apparaissant seulement à la ménopause, ils ne peuvent être regardés comme pathologiques.

Il n'en est plus de même, lorsque les signes de virilisation plus ou moins marqués apparaissent chez la femme avant ou après la puberté. Nous sommes donc conduits à rechercher les causes directes ou indirectes susceptibles de vicier la sécrétion interne de l'ovaire. Il s'agit dans tous ces cas de tumeurs plus ou moins volumineuses, perceptibles à la palpation, et dont l'exérèse chirurgicale entraîne la guérison du syndrome. Leur nature histologique est variable.

1° Lésions de l'ovaire à point de départ dans les cellules du corps jaune : lutéinomes, ou dans des cellules secondairement lutéinisées, avec augmentation de la sécrétion lutéinique.

Observation I (COSACESCO, DRAGANESCO
et DINISCHIOTU, 1931).

Femme de 36 ans chez laquelle s'était installée, depuis 8 ans, une aménorrhée, accompagnée d'importantes modifications des caractères sexuels secondaires dans le sens virilisme.

A l'examen, l'utérus paraissait à la palpation, un peu plus petit que normalement, et l'ovaire gauche était perçu gros comme une mandarine.

L'opération permit d'enlever l'ovaire gauche et sa trompe, et de pratiquer une homogreffe ovarienne en utilisant l'ovaire pris sur une autre malade que l'on opérait en même temps pour fibrome.

La tumeur ovarienne, d'apparence kystique et de la taille d'une pêche, était de couleur jaune, analogue à celle du corpus luteum. Histologiquement, la plupart des cellules se coloraient en rouge vif, les autres en rouge jaune, par la méthode de Scharloch-hématoxyline. Amas de cristaux cholestériniques.

La réapparition des règles, avec régression manifeste des troubles sexuels secondaires et surtout de l'hypertrichose, a suivi de près l'ablation de cette tumeur lutéinique.

Observation II (PARHON et ABRUEL).

Il s'agit d'une femme de 30 ans, réglée à l'âge de 13 ans, mariée à 26 ans, mère d'un enfant bien développé. Aménorrhée de 3 ans et apparition d'un syndrome net de virilisme.

On extirpe un volumineux kyste multiloculaire de l'ovaire droit à pédicule tordu, pesant 2.500 gr.

Histologiquement, la tumeur était formée d'une trame conjonctive fibreuse, tapissée par un nombre considérable de cellules lipoïdiques colorées en rouge par le Soudan. Il n'existait pas d'aspect histologique rappelant les follicules ovariens.

Observation III (BINGEL, 1934).

Femme de 47 ans, ayant quatre enfants. A 35 ans, les règles disparaissent. Puis commence une pilosité de type masculin, en même temps la voix prend un timbre plus grave. A 40 ans, douleurs abdominales, glycosurie.

L'examen fait reconnaître une légère hypertrophie utérine, une tumeur annexielle à droite. Le sucre urinaire disparaît par un régime restrictif.

Opération : fibromyomatose, tumeur ovarienne droite enlevée. Suites opératoires normales, au bout d'un mois le virilisme commence à s'atténuer. Deux ans plus tard la malade était reféminisée, mais l'hirsutisme persistait partiellement.

Histologiquement : tumeur épithéliale correspondant à un corpus luteum, et, en quelques places, à une tumeur granuleuse.

Il semble que, dans ces lutéinomes, il faille distinguer :

— d'une part des tumeurs développées aux dépens des corps jaunes vrais, soit normaux, soit préalablement kystiques. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes ;

— d'autre part, des tumeurs développées aux dépens des cellules granuleuses, lutéinisées secondairement.

Ces tumeurs ont une influence hormonale assez évidente, comme dans les cas observés par CUTTER, PLATE, WILLS et ROMANO, WOLFF, comparables à celui observé par BENDA et KRAUS. Dans de tels cas des métrorragies abondantes peuvent précéder aménorrhée et virilisme, et céder parfois à des injections de Prolan, ces dernières provoquent la lutéinisation de tumeurs granuleuses, c'est-à-dire productrices de folliculine.

2° Inhibition de la sécrétion ovarienne par tumeur masculine.

Dans l'ovaire peuvent apparaître des tumeurs très spéciales auxquelles R. MEYER a donné le nom d'arrhénoblastomes, tumeurs virilisantes, vraisemblablement développées aux dépens des restes embryonnaires masculins du rete ovarii, et dont le grand intérêt biologique réside dans le fait qu'elles sécrètent en abondance de l'hormone sexuelle mâle. C'est à cette action fonctionnelle qu'est due la symptomatologie. Or, normalement, de même que chez l'homme, on trouve de la folliculine dans le sang et dans les urines, de même chez la femme, SIEBKE, ainsi que LEVY-SIMPSON ont trouvé de l'hormone sexuelle masculine dans les urines de femmes parfaitement normales, répétons-le.

Si, pour une raison quelconque, le taux relativement faible d'hormone mâle chez la femme, pratiquement négligeable, vient à s'exagérer, la sécrétion de l'ovaire, même normale ne peut plus suffire pour empêcher l'apparition des signes de virilisme.

C'est ce qu'on voit se produire d'une façon, pourrait-on dire, expérimentale, lorsqu'il apparaît dans l'ovaire des arrhénoblastomes, lesquels siègent fréquemment dans le rete ovarii, tumeurs mâles toujours, même sans virilisation clinique.

Les tumeurs masculines de l'ovaire ont des aspects parfois un peu différents, depuis ceux que PICK a appelé : adénomes testiculaires tubulaires, jusqu'à la tumeur épithéliale atypique solide de R. MEYER. Ce dernier a eu le mérite d'avoir distingué biologiquement ce qu'il a appelé les dysgerminomes, les tumeurs à cellules granuleuses et les arrhénoblastomes proprement dits.

1. — Le *dysgerminome*, reconnu dans des cas d'hypoplasie génitale, de pseudohermaphrodisme, est une tumeur ovarienne comparable aux tumeurs du testicule décrites par CHEVASSU sous le nom de *séminomes*. Dans les deux sexes ce type tumoral se rencontre chez des insuffisants sexuels, et R. MEYER voit leur origine commune dans les cellules germinatives fœtales, ayant dégénéré avant leur différenciation sexuelle; c'est ainsi qu'il justifie, pour le trouver meilleur et plus général, le nom de dysgerminome. Ce type ne peut arrêter la féminisation normale si, chez la porteuse il existe un ovaire sain; son action hormonale est donc faible.

2. — La *tumeur granulo-cellulaire* est au premier rang des tumeurs à incréation; elle trouverait son origine dans les germes granuleux superflus, laissés en place embryonnairement, qui,

comme les cellules granuleuses normales, peuvent produire de la folliculine. On trouve dans la littérature au moins cinq cas authentiques de ce type tumoral, marchant de pair avec le virilisme. KLAFT et SCHILLER ne voient là qu'une coïncidence, mais nous avons vu, plus haut, que ces cellules sont capables de se lutéiniser secondairement, et de trouver ainsi leur pouvoir virilisant.

3. — Quant aux *arrhénoblastomes*, cause immédiate de deux complexes de signes, d'une part la déféminisation, de l'autre la virilisation, ils correspondent à deux grands groupes de tumeurs, isolés génétiquement l'un de l'autre. Le premier est un *type à grandes cellules*, que l'on a appelé hypernéphrome sans preuves sûres, qui peut survenir comme métastase ou comme tumeur primitive déduite de germes surrénaux, comme R. MEYER en a vu de dispersés dans l'ovaire.

Le second est le *type tubulaire*, l'arrhénoblastome vrai de R. MEYER, plus fréquent que l'autre, donc le plus important en pratique. Le type fondamental est l'*adenoma testiculare ovarii*, tumeur très rare décrite par PICK en 1905, et qui ressemble à s'y méprendre à l'adénome tubulaire du testicule, ressemblance augmentée par la présence de cellules intermédiaires (BLAIR-BEL, PICK, NEUMANN) tumeur bénigne ; cependant R. MEYER a donné quatre cas de formes carcinomateuses ; sur les dix cas connus, quatre ont virilisé nettement (BLAIR-BEL, NEUMANN, BERNER, PHELAND).

L'arrhénoblastome peut prendre une autre forme, dite *atypique solide*, différente de l'adénome testiculaire au point de vue histologique, la base en est un blastème indifférent d'apparence sarcomateuse, qui peut se différencier de l'épithélioma ; dans la règle, ces tumeurs atypiques sont modifiées infiltrées de nécrose, d'hémorragies, de kystes, et leur identification peut être difficile, mais ce sont ces processus régressifs eux-mêmes qui doivent aider au diagnostic.

Enfin les deux types peuvent exister ensemble, et former la *tumeur mixte* de R. MEYER, à la fois glandulaire et solide, assez atypique histologiquement, si l'on a soin d'examiner plusieurs régions de la pièce, pour permettre un diagnostic sûr, et prévoir la répercussion sexuelle, sans connaître l'examen clinique. Dans ces cas les signes de virilisation peuvent souvent se réduire à peu de chose, la raucité de la voix, la pilosité mâle du visage, parfois discrète ; comme, d'autre part, l'aménorrhée peut se voir dans des cas très divers tels que la cachexie, ou une dysfonction

ovarienne, c'est dire avec quel soin il faut penser à rechercher les petits signes de virilisme, pour faire le diagnostic et éviter de traiter mal à propos de telles malades, comme cela s'est vu. par de l'androstine ou même par une ovariectomie aggravant ainsi l'état de la femme, étant reconnu que la virilisation est due à la production d'hormone sexuelle mâle par la tumeur on prive la malade, par ces traitements intempestifs, de ses moyens de défense.

Jusqu'à ce jour, il a été observé plus de quarante cas de virilisation par arrhénoblastomes, qui, en général, sont des tumeurs bénignes, presque toujours unilatérales. Extirpées, les signes de virilisation disparaissent assez rapidement.

Parmi les observations publiées, nous en rapportons quelques-unes qui nous ont paru plus particulièrement typiques.

Observation IV (NEUMANN).

Femme de 32 ans, mariée depuis 5 ans, stérile, chez laquelle s'était installé, en même temps que l'aménorrhée, un syndrome de virilisation net. L'examen révèle une tumeur de l'ovaire gauche, grosse comme une pêche, un ovaire droit normal, un utérus hypoplasique. La tumeur enlevée, 37 jours après l'opération, les règles réapparaissent, et un an plus tard, la femme met au monde une fille.

Observation V (VON SZATHMARY).

Femme de 35 ans, mariée depuis 6 ans, ayant un enfant. Après avoir été réglée régulièrement depuis l'âge de 13 ans, elle voit ses règles disparaître à 24 ans, et en même temps s'installe un syndrome de virilisation extrêmement marqué. Son ventre augmente de volume. Ascite. Perte de poids de 25 kilos.

L'urine ne contient ni folliculine ni hormone sexuelle mâle.

A l'intervention on enlève une tumeur kystique de l'ovaire droit, grosse comme une tête d'homme, de surface lisse, de consistance molle, aux trois quarts nécrotique par suite de la torsion du pédicule. On constate que l'utérus est hypoplasique et qu'il n'y a pas de métastases.

Quatre semaines après l'opération, les règles réapparaissent, du reste la folliculine était présente dans les urines dix jours avant la menstruation. La virilisation a disparue assez vite, en même temps que la femme reprenait seize kilos de poids.

Histologiquement, la tumeur était un arrhénoblastome de forme atypique.

On peut imputer à la nécrose, le fait de n'avoir pas trouvé d'hormone sexuelle mâle ni dans l'urine, ni dans les sucs tissulaires de la tumeur.

Observation VI (MATHIAS).

Jeune fille aménorrhéique depuis 2 ans, virilisée ; on enlève une tumeur que l'on considère d'abord comme un tératome mais dont le diagnostic est corrigé après la publication des travaux de R. MEYER. Quatre ans plus tard, la jeune fille se marie, devient enceinte, elle est délivrée par césarienne, et au cours de la laparotomie on trouve quelques kystes sur l'ovaire, sur lesquels on fait une biopsie.

Observation VII (PHELAND 1934).

Femme de 20 ans, n'ayant jamais été réglée, mariée à 18 ans, stérile ; pas de libido ni d'orgasme. Aspect viril. Organes génitaux atrophiés, mais hypertrophie du clitoris.

Opération : atrophie utérine énorme, adénome testiculaire typique.

Deux mois plus tard, la malade a ses règles pour la première fois, et quatre mois plus tard commence une grossesse, avec fausse couche précoce. Deux ans plus tard, elle mène à terme une nouvelle grossesse. Il ne reste alors des signes morbides antérieurs que l'hypertrophie du clitoris.

Observation VIII (BENECKE, 1934).

Femme de 28 ans, réglée à 16 ans, irrégulièrement, un enfant à 25 ans, un peu plus tard une fausse couche de trois mois, à 27 ans arrêt des règles, puis raucité de la voix, qui devient plus grave ; une pilosité anormale apparaît et s'étend à tout le corps avec une disposition virile, le clitoris s'hypertrophie. La sensibilité féminine n'est pas touchée, libido et orgasme restent tels.

Opérée le 18-7-33, on enlève une tumeur grosse comme une noix de coco, développée sur l'ovaire gauche, sans ascite ni métastase. L'ovaire droit et l'utérus sont très atrophiés.

Suites opératoires normales, cinq semaines plus tard, règles de quatre jours, l'hirsutisme commence à régresser, mais le clitoris reste hypertrophié.

La tumeur était un arrhénoblastome de la forme atypique solide.

Observation IX (GNASSI, 1935).

Semble être le premier cas décrit d'arrhénoblastome multiple de l'ovaire, et l'évolution post-opératoire en est typique.

Femme de 41 ans, souffrant du bas-ventre droit depuis sept semaines. Réglée à 12 ans régulièrement toutes les quatre semaines. Se marie en 1915, a une vie sexuelle normale, et deux mois plus tard, à 24 ans, aménorrhée. Peu à peu la voix devient rauque, on la traite pour laryngite. A la fin de 1919, l'hirsutisme viril fait son apparition, et commence l'usage des dépilatoires ou du rasoir. Depuis quatre ans, la malade est obligée de se raser tous les jours. L'examen offre le tableau complet du virilisme avec hypertrophie du clitoris, un petit utérus en R-2 et une petite masse dans le cul de sac droit. Tension artérielle 135/80.

Opérée le 25-9-34, ovariectomie droite et ligamentopexie ; suites normales, sort dix jours plus tard.

Le 23 janvier 1935, à 41 ans, les règles reviennent, durent deux jours, après aménorrhée de vingt ans, et se reproduisent toutes les quatre semaines depuis. Les poils sont plus doux, mais il n'y a pas encore d'autres changements quand GNASSI publie l'observation.

Histologiquement, l'aspect rappelait les cellules intersticielles du testicule. Dans une des sections on voyait quatre nodules nettement démarqués. Le tissu était trop ferme, pour qu'il y eût des follicules et des corps jaunes.

Observation X (SCHOCKAERT, 1936).

Jeune fille de 26 ans, réglée à 14 ans, régulièrement, toutes les quatre semaines, sans malaises ; morphologie féminine normale. A 21 ans, aménorrhée, et progressivement hirsutisme viril s'installe, les traits du visage se durcissent, morphologie masculine ; dans les derniers mois, apparition d'acné juvénile rebelle ; le clitoris est hypertrophié. Libido troublée. L'aggravation du syndrome dans les dernières semaines a coïncidé avec un traitement par l'androstine. La folliculine (10.000 U.I. par semaine en injection) est sans effet.

Deux mois plus tard, nouvel examen, selle turcique radiologiquement normale, pas de tumeur surrénale appréciable cliniquement. Un toucher rectal sous anesthésie, pour vaincre la résistance de la paroi, permet de sentir un ovaire haut situé, à gauche, de la grosseur d'une mandarine, bosselé, d'une consistance plus ferme qu'un ovaire normal ou un kyste dermoïde. L'ovaire droit, au contraire, est nettement atrophique. L'auteur pose alors le diagnostic d'arrhénoblastome probable.

Opération le 9-5-35, annexectomie gauche. Suites opératoires normales. L'ovaire droit était réduit à la dimension d'une grosse noisette, sans follicule ni corps jaune apparent.

Quinze jours après, la malade sentit des picotements douloureux au niveau des mamelons, et les seins présentèrent une croissance nette, qui s'accéléra rapidement.

Un mois après l'opération, règles, sans troubles, plus abondantes qu'avant l'aménorrhée. Elles reviennent ensuite régulièrement toutes les quatre semaines environ.

Revue six mois plus tard, la morphologie féminine était revenue. La voix restait grave, les cartillages et ligaments laryngiens ne régressant pas quand ils sont une fois développés. L'hirsutisme était très amélioré. Les poils ne sont pas tombés spontanément, comme on l'a signalé dans des cas de moindre durée, mais ils ne repoussent plus aussi vite, ni aussi drus qu'avant l'opération. Elle est également, psychologiquement transformée, reféminisée.

L'examen histologique de la tumeur répond arrhénoblastome de type intermédiaire, avec un point un peu spécial, la présence de cellules claires ressemblant étrangement à des cellules corticales de la couche réticulée plutôt qu'à des cellules de Leydig. L'auteur conclut en posant la question : le virilisme accompagnant l'arrhénoblastome doit-il être attribué à la cortine ou à l'androstérol ?

Pour expliquer le virilisme dans l'arrhénoblastome, il ne semble pas nécessaire qu'il y ait des inclusions surrénales dans l'ovaire, on n'en trouve de certaines que rarement. Mais l'embryologie apprend les relations intimes entre le cortex des surrénales et la moelle des ovaires. Connaissant cette parenté d'origine, il n'est donc pas étrange que les tumeurs cortico-surrénales et les tumeurs médullo-ovariennes aient des effets analogues, comme quelques exemples vont le montrer.

B. — Virilisme par lésion de la cortico-surrénale.

L'apparition de syndrome de virilisation doit toujours faire penser à une lésion de la cortico-surrénale.

MARCHAND, dès 1892, note les rapports entre virilisme et surrénale, puis BULLOCK et SEQUIERA, en 1905, attirent l'attention sur la fréquence de l'aménorrhée et de l'hypertrichose dans les tumeurs surrénales. Après les travaux d'APERT parus

en 1910, le virilisme pileaire prit place dans la pathologie, considéré comme l'expression d'un trouble du fonctionnement des glandes endocrines, le syndrome surrénogénital, ou interrénal.

Depuis cette date, les recherches ont été nombreuses sur ces problèmes cliniques. Les lésions observées peuvent être une hypertrophie diffuse du cortex, un adénome bénin, une tumeur maligne. Plus la lésion du cortex semble d'un pronostic grave, plus le syndrome de virilisation semble se constituer rapidement. Il est intéressant de noter que dans la presque totalité de ces cas, il ne coexiste pas de syndrome addisonnien. Seuls, NEUMANN et VON SCHWARZMANN ont publié chacun un cas de virilisme associé à une maladie d'Addison probable dans le premier cas, à une asthénie marquée dans le second, où existait une tumeur corticale d'un côté, une atrophie fibroscléreuse de l'autre. Une telle association est donc une rareté.

La recherche clinique de ces tumeurs se fait par la palpation, la tumeur pouvant donner le ballonnement rénal ou n'être décelable que par la radiographie directe de la région lombaire, ou mieux, après pneumo-péritoine ou pyélographie. Mais la découverte d'une tumeur abdominale, dans la région pancréatique, par exemple, n'exclut pas l'origine surrénale, car les lésions peuvent aussi bien se produire sur les surrénales accessoires et aberrantes que sur les surrénales en place ; on connaît, en particulier, l'existence des hypernéphromes inclus dans l'ovaire, qui ne sont pourtant pas aussi fréquents que certains ont pu le penser.

Voici quelques observations cliniques particulièrement nettes :

Observation XI (BROSTER et GARDINER-HILL, 1932).

Femme de 22 ans, présentant des signes nets de virilisme. Réglée de 13 à 17 ans. A ce moment les règles disparaissent, les seins s'atrophient, la malade perd du poids.

A l'examen, clitoris hypertrophié, pas de tumeur surrénale ou ovarienne appréciable, la selle turcique est normale à la radio.

Cholestérol sanguin 203 p. 1.000. Tolérance au sucre augmentée.

Intervention exploratrice : on trouve et on enlève une tumeur surrénale.

Histologie : augmentation de la zone fasciculée, épaisseur anormale de la zone des pigments.

Un an après, les règles reviennent, les poils tombent, la morphologie féminine réapparaît.

Observation XII (KOLODNY).

Cas de virilisme consécutif à une tumeur corticale aberrante siégeant dans la région du plexus solaire.

Observation XIII (HARE, ROSS et CROOKE, 1935).

Elle est intitulée par les auteurs : « carcinome cortical de la surrénale avec syndrome basophile pituitaire de Cushing ».

Femme de 32 ans chez laquelle, en trois ans, le syndrome se constitue peu à peu, avec céphalée, métrorragies suivies d'aménorrhée et virilisme qui, en 1935, lui donne une apparence tout à fait masculine. Le clitoris n'est que peu agrandi. La selle turcique semble radiologiquement normale, pas de carence calcique. Bordet-Wassermann et Kahn négatifs dans le sang, calcium à 11 mmgr. p. 100, cholestérol 161 mmgr. p. 100 ; dans les urines traces normales de Prolan, mais gros excès d'hormone mâle : 400 unités chapon par litre, et de folliculine, plus de 600 unités.

Comme au début on avait pensé à un adénome hypophysaire dont elle présentait les symptômes cliniques, elle avait eu un traitement de cinq séances de rayons X, sans être améliorée.

Une laparotomie exploratrice permet de trouver une surrénale gauche notablement agrandie. On en pratiqua l'ablation, mais la malade mourut du choc opératoire quelques heures plus tard.

Autopsie : Surrénale gauche : adéno-carcinome ;
surrénale droite : hypoplasie corticale ;
nodules secondaires dans le foie, la plèvre et le poumon ;
thyroïde normale ;
ovaires : atrophie fibreuse, un petit kyste folliculaire, un grand à cellules lutéiniques ;
hypophyse : pas d'adénome basophile, le pourcentage des cellules est normal, mais il existe de petites modifications dans l'aspect du protoplasma des cellules basophiles dont les granulations sont moins visibles.

Ce cas est le N° 8 du tableau de LEVY-SIMPSON, que nous reproduisons plus loin.

Observation XIV (BÆMINGHAUS, 1934).

Femme de 33 ans, réglée à 17 ans, irrégulièrement. Mariée à 25 ans, a un enfant ; les règles s'espacent, puis douleurs dans

le côté gauche de l'abdomen. Libido diminuée. Pilosité mâle et morphologie virile. Examen urinaire complet à l'occasion duquel on constate une tumeur surrénale gauche, palpable, visible à la radio.

Opération, ablation de la tumeur, grosse comme une tête d'enfant ; dans les suites, troubles circulatoires menaçants, puis la malade sort huit semaines plus tard.

Histologie : carcinome du cortex.

Revue un an après : les poils sont tombés, retour à la morphologie féminine, la sexualité est redevenue féminine ; depuis la quatrième semaine de son retour chez elle, les règles sont redevenues normales, durant 4-5 jours.

Observation XV (LESHER, 1934).

Femme de 35 ans, obésité de type mâle, aménorrhée, hypertrichose, aspect pléthorique, tension artérielle 205-120, glycosurie, ostéoporose. Tumeur surrénale constatée à la radio. Ablation de la glande transformée en adéno-carcinome pesant 600 gr. Mort dans les suites opératoires. L'hypophyse était de volume normal, mais les cellules basophiles augmentées. L'auteur ajoute qu'il est fort douteux que l'on puisse parler d'un petit adénome dans ce cas. Il s'agit ici, probablement, d'augmentation secondaire des cellules basophiles en relation avec la tumeur, augmentation qui, du reste, n'était pas sans aggraver l'évolution de la néoplasie.

C. — Virilisation par lésion de l'hypophyse antérieure.

Les lésions de l'hypophyse sont à la base de certaines virilisations, qui dans quelques cas s'accompagnent parfois d'autres symptômes, purement hypophysaires, tels que l'acromégalie.

Observation XVI (PARHON, BALIFF et CARAMAN).

Femme de 32 ans, présentant des signes d'acromégalie. Les seins se sont atrophiés, la barbe a poussé, lui donnant un aspect masculin.

Autopsie : hypophyse augmentée de volume, nombreuses cellules éosinophiles, colloïde dans le lobe intermédiaire.

Observation XVII (HÆCHNEGG et EIXNER).

Syndrome de virilisme et d'acromégalie sous la dépendance d'un adénome hypophysaire, tous les signes disparaissent après l'ablation de la tumeur.

Mais c'est surtout dans la maladie de CUSHING que nous retrouvons le syndrome de virilisation à l'état aussi net, aussi typique que dans les lésions surrénaliennes ou ovariennes. Un fait capital, que nous signalons dès maintenant, dans la grande majorité des cas d'adénome basophile avéré, on trouve une hypertrophie nette de la cortico-surrénale.

Nous ne nous étendrons pas sur la description clinique, qui est celle du virilisme typique, description qui a été donnée par CUSHING en 1932 sous le nom de « Basophilisme pituitaire ». En dehors des observations bien connues de cet auteur nous citons :

Observation XVIII (SWAN et STEPHENSON).

Femme de 30 ans, qui pendant 4 ans souffre de pilosité et d'obésité de type mâle, d'aménorrhée, qui cède au traitement thyroïdien. La tension artérielle est élevée. La malade meurt subitement au cours d'une crise de colique néphrétique probable.

Autopsie : en dehors de la lithiase hépatique et rénale, d'ulcère d'estomac, on trouve une grosse hypertrophie de l'hypophyse antérieure (2 gr.) avec ostéoporose évidente, une grosse surrénale gauche, des ovaires de poids normaux, avec corps jaune récent.

Histologie : presque tout le lobe antérieur de l'hypophyse est occupé par un adénome basophile. Grosse hypertrophie du cortex surrénal, sans adénome.

Dans quelques cas rapportés par LEYTON, concernant des hommes, nous relevons également l'hypertrophie des surrénales.

Pour expliquer le virilisme dans l'acromégalie ou dans la maladie de Cushing, il reste très délicat d'attribuer un lieu d'origine à l'hormone en cause. Est-elle d'origine basophile ou éosinophile? Il est très difficile en général d'établir une relation constante entre les éléments morphologiques de la structure du lobe antérieur et la production des nombreuses hormones de ce lobe; il ne nous appartient pas, en l'état actuel de nos connaissances de prendre parti. Dans un long travail de mars 1935, BAUER pose le problème en apportant les remarques d'un grand nombre d'auteurs. Dans un récent article, GAYET reconnaît également com-

bien sont décevants les résultats des examens histologiques à eux seuls pour résoudre le problème concernant les cellules et les organites intra-cellulaires auxquels seraient dévolus essentiellement ou totalement l'élaboration d'une hormone hypophysaire donnée. Il conclut qu'on ne peut suivre qu'avec une grande réserve l'opinion de JORES dans sa répartition hormonale entre éosinophile et basophile; il faut multiplier les dosages hormonaux parallèlement aux examens histologiques avant de systématiser.

D. — Virilisme par lésion thyroïdienne.

On a voulu faire jouer un rôle au corps thyroïde dans l'apparition du virilisme, et quelques observations ont été publiées à l'appui de cette thèse.

Observation XIX (LAIGNEL-LAVASTINE et BOULT).

Femme présentant de l'hirsutisme, avec anxiété confusionnelle paraissant liés à des signes de Basedow : cyanose des extrémités, infiltration de la peau, yeux brillants.

Observation XX (O'MALLEY).

Rapporte quatre cas où coexistent l'aménorrhée, l'obésité, l'hypertrichose à distribution masculine et les signes d'hyperthyroïdie; deux de ces cas sont avec Basedow.

Observation XXI (CLAUDE et GOUGEROT).

Femme de 22 ans, mariée, stérile, réglée à l'âge de 15 ans et demi, qui présente de l'aménorrhée, de l'hypertrichose à type masculin, avec vergetures sur la peau, adiposité, aspect lunaire de la face, qui fait penser au myxoédème, et des signes d'hyperthyroïdie : exophtalmie, regard fixe et brillant, tachycardie à 120, tremblement des extrémités gênant la malade, sueurs profuses, émotivité avec anxiété. le corps thyroïde est augmenté de volume. On peut donc dire dysthyroïdie. Les organes génitaux sont atrophiés. L'aménorrhée, la frigidité et l'hirsutisme mâle font penser à une participation de la surrénale, d'autant plus qu'il y avait des taches pigmentaires brunes aux mains et à la face, bien qu'à notre avis celles-ci puissent être en relation avec le syndrome d'hyperfolliculinémie dans le cas présent.

Observation XXII (LANGERON et DANES).

Femme de 31 ans, mère de 2 enfants bien portants, sans antécédents. Cette femme jadis réglée régulièrement a vu brusque-

ment ses règles réduites à un écoulement sanglant de quelques heures, en même temps une abondante pilosité se développait sur la face, sur l'abdomen et les cuisses. Elle souffrait de douleurs lombaires droites.

Examen général négatif. Pyélographie sans résultat. Le M.B. est à +21 %.

Le traitement institué en l'absence de tumeur décelable a été strychnine, extraits pluriglandulaires. Son état s'améliore, mais l'hirsutisme et les troubles menstruels n'ont pas varié.

E. — Virilisme par lésion du thymus.

Nous introduisons ici les cas assez énigmatiques réunis et publiés par LEYTON en 1934. Cliniquement tous ces cas pouvaient faire penser au virilisme surrénogénital ou à la maladie de Cushing. En réalité, si les surrénales étaient hypertrophiées, par contre les hypophyses étaient normales, mais l'on trouvait un cancer du thymus. Ces cas posent le problème d'une substance corticotrope produite par d'autres tissus que l'hypophyse, thymus ou cancer.

L'auteur a réuni 4 cas, dont 2 concernent des hommes et 2 des femmes, en les mettant en parallèle avec des cas de maladie de Cushing avérée.

Observation XXIII (KEPLER).

Femme de 46 ans, en janvier 1932, aménorrhée, la pilosité commence, elle doit se raser tous les jours, et la figure engraisse. En juin hyperglycémie, glycosurie, hyperthyroïdisme, les jambes deviennent minces et plus faibles. Tension artérielle 17-8. Selle turcique normale. Métabolisme vers l'alcalose, chute des chlorures, chute du calcium.

Irradiation crânienne amène une amélioration temporaire apparente, mais la malade meurt fin juin.

Autopsie: hypophyse normale; cancer du thymus; les deux surrénales hyperplasiées pesaient 49 gr.; petit abcès du pancréas; thyroïde: adénome de type foetal; parenchyme hypertrophié; colloïde dégénéré multiple.

Observation XXIV (BROWN).

Femme de 45 ans, hystérectomisée pour métrorragies, face grasse, obèse, hirsutisme facial, glycosurie, selle turcique normale. Mort.

Autopsie : Cancer primitif du poumon, dont les cellules sont du même type que dans le cas précédent; glande thyroïde augmentée; surrénales hyperplasiées; hypophyse un peu agrandie, avec beaucoup de colloïde dans la pars intermedia.

CHAPITRE II

DOSAGES BIOLOGIQUES

En présence de la multiplicité d'origine attribuée au syndrome toujours le même quelle que soit l'étiologie invoquée, il est naturel de pratiquer quelques épreuves biologiques, pour rechercher si cette multiplicité d'origine n'est pas qu'apparente, et si cet aspect clinique unique n'est pas dû à la présence dans l'organisme d'une substance anormale en qualité ou quantité.

Nous allons donc examiner ce qu'il serait théoriquement utile de faire avant de nous arrêter à ce qui a été fait en pratique.

A. — Ce qu'il faudrait faire.

Les nouvelles acquisitions dans le domaine de l'endocrinologie permettent de préciser les renseignements fournis par l'examen clinique, et dans tous les cas de virilisation il serait souhaitable de pratiquer un certain nombre de recherches.

1° *Dosage des corps œstrogènes*, du type folliculine, qui peuvent être diminués, normaux ou augmentés. Nous n'insistons pas sur la technique de ce dosage bien connue maintenant.

2° *Dosage de l'hormone sexuelle mâle*, dont on connaît également la formule, et qui est présente chez la femme normale (SIEBKE, LEVY SIMPSON), que l'on peut doser. Parmi les nombreux tests physiologiques proposés, deux sont surtout employés en pratique :

a) — *Le test crête ou test chapon*, qui a permis de définir une unité internationale à la confédération internationale de standardisation des hormones sexuelles en 1935. L'unité internationale provoque au bout de 7 jours un accroissement de la crête du

chapon de un tiers, si on injecte la substance par fractions journalières consécutivement pendant 6 jours de suite (TSCHOFF). Elle correspond à l'action exercée par un dixième de milligramme de l'étalon conservé à l'Institut de Hampstead.

b) — *Le test rat* est basé sur le fait que les organes annexes du rat castré (vas deferens, prostate, vésicules séminales, glandes de Cooper, pénis) augmentent de volume sous l'influence de l'hormone. De ce fait dérivent les méthodes de dosage par :

- le test des modifications cytologiques de la prostate;
- le test des modifications cytologiques des vésicules séminales;
- le test de la motilité de spermatozoïdes.

L'unité rat (KORENCHEVSKY et DENNISON, 1934), est la dose minimum journalière d'hormone qui, injectée en deux fois chaque jour pendant 7 jours consécutifs à trois portées de rats castrés avant le trentième jour après la naissance, produit sur la moyenne une augmentation de 40 % dans le poids de la prostate.

3° *Dosage de la lutéine (progestin ou progestérol)*. Trois tests de dosages ont été proposés, tous en unité lapin par :

— CORNER et ALLEN : la plus petite quantité de progestine qui administrée en 5 fois (1/5 par jour pendant 5 jours) provoque au sixième jour chez une lapine adulte de 3 à 4 kgr., castrée, après le rut provoqué par la folliculine, une prolifération endométriale identique à celle du huitième jour de la grossesse.

— CLAUBERG, quantité minimum capable de provoquer chez une lapine impubère de 600 gr. l'aspect en dentelle de l'endomètre gravidique, l'animal ayant été soumis au préalable à l'injection quotidienne pendant huit jours de 10. U.S. de folliculine.

— BROUHA, la dose la plus faible, qui administrée en six fois au cours des six premiers jours de la gestation chez une lapine castrée 24 heures après l'accouplement, assure l'implantation normale de l'œuf.

4° *Dosage de l'hormone hypophysaire antérieure*, et si possible différenciation entre A et B, sur la technique connue desquelles nous n'insistons pas, en utilisant les réactions I, II, III de ZONDEK-ASCHEIM, mises au point pour le Prolan.

Nous remarquerons seulement qu'il serait particulièrement intéressant d'essayer le dosage de l'hormone corticotrope de l'hypophyse qui se différencie des autres hormones hypophysaires par sa résistance à la chaleur et sa non filtrabilité. Comme unité souris on a proposé (KARL JULIUS, FRIEDRICH, HOFFMANN et LUDOLF HEROLD) la quantité minima qui chez une souris de 16 à 18 gr., élargit de 50 % la zone fasciculaire et glomérulaire de la cortico surrénale. La dose est répartie en 5 injections et en 4 jours.

5° *Dosage de la cortine*, actuellement peut être réalisé indirectement par le dosage du glutathion réduit du sang, préconisé par notre maître le Professeur L. BINET, en suivant la méthode de TUNNCLIFFE par l'iode, avec modifications de RANDOUIN-FABRE, ou par celle de BINET. La quantité normale est de 170 à 260 milligrammes par litre de sérum. Cette méthode doit être employée actuellement lorsqu'on pense à l'existence d'un trouble surrénalien.

B. — Ce qui a été fait.

Les résultats obtenus par LEVY-SIMPSON, de FREMERY et MACBETH qui ont dosé la folliculine et l'hormone mâle dans 7 cas étiquetés syndrome adrénogénital, 3 cas, maladie de Cushing, 1 syndrome Achard-Thiers et 3 jeunes filles pseudohermaphrodites, sans être aussi complets qu'il serait souhaitable sont cependant à rapporter; notons qu'un de ces derniers cas concerne une fille de 16 ans 1/2, normale jusqu'à 13 ans, la virilisation n'a commencé qu'à la puberté, c'est donc un pseudohermaphrodisme tardif. Le cas n° 8 est celui du D^r HARE que nous avons résumé plus haut, dans le chapitre des troubles d'origine surrénale.

La technique employée pour les dosages a été la suivante : les urines furent collectées pendant 48 heures, l'extraction faite selon la méthode de FUNK, HARROW et LEJWA (1929) en utilisant cependant le trichloréthylène en place de chloroforme; la présence d'hormone mâle fut décelée par l'action stimulante sur la croissance de la crête de chapons, selon la méthode de FREMERY, FREUD et LAQUEUR (1930) et, dans un cas (cas n° 1) par

l'effet sur la prostate de rats castrés selon la méthode de KORENCHEVSKY (1934). L'unité crête est la plus petite dose journalière qui, injectée à un chapon de poids standard, produit 15 % de croissance de la surface de la crête après 4 jours chez les 2/3 des animaux tests. Les poulets Leghorn blancs furent castrés à 6 semaines et utilisés à leur pleine croissance, pesant en moyenne 1 kgr. L'extrait urinaire fut injecté dans les muscles pectoraux 4 jours de suite. Une projection photographique de la surface de la crête fut mesurée planimétriquement. Pour comparer avec les résultats de l'essai sur la croissance de la crête, dans un des cas les auteurs ont utilisé le test rat de KORENCHEVSKY et DENNISON défini plus haut.

Le contrôle de l'oestrine fut fait par la production de l'oestrus chez les souris suivant une modification de la technique d'ALLEN-DOISY (de JONG, LAQUEUR et de FREMERY).

Selon l'expérience personnelle des auteurs, les femmes normales excrètent moins de 50 unités chapon d'hormone, par litre ou par jour, 40 unités étant la limite supérieure habituelle. De FREMERY a trouvé que c'était également vrai à travers le cycle menstruel. Sur 6 femmes normales, ils ont obtenu les résultats suivants, après les règles :

1-2° jours	U.C. : 20 . 20 . 30 . 50 .
7-8 »	37 . 37 . 36 . 20 . 40 .
14-15 »	30 . 50 . 10 . 20 . 40 .
25-30 »	50 . 50 . 40 . 30 . 47 . 20 .

Ainsi qu'il est dit plus haut les auteurs ont comparé les tests rat et chapon. Pour cela ils ont utilisé 14 rats mâles. Les rats furent castrés à 36 ou 38 jours, les injections commencèrent 32 jours plus tard, deux fois par jour pendant 7 jours. A 1 cc. de l'extrait urinaire on ajouta 0,6 cc. d'huile d'olive et 0,1 cc. du mélange fut injecté 2 fois par jour. Selon le test chapon, 1 cc. d'extrait d'urine du cas 1 contenait 20 U.C. et correspondait à 135 cc. d'urine, ce qui donnait approximativement 150 U. d'hormone mâle par litre et 270 U. par jour (1.800 cc. d'urines). On fit un extrait urinaire d'une femme normale de même âge, préparé selon le même mode, 1 cc. d'extrait pour 135 cc. d'urine, injecté de la même façon et quelques rats ne furent pas injectés pour servir de contrôle.

Rats n°	Groupe	Prostate mmgr.		Vésicules séminales mmgr.	
		Moyenne		Moyenne	
1	Contrôle	62	}	8	}
2	Contrôle	65		13	
3	Virile	113	}	25	}
4	Virile	109		21	
Accroissement		76 %		109 %	
5	Contrôle	57	57	11	11
6	Normale	80	}	16	}
7	Normale	69		75	
Accroissement		32 %		46 %	
8	Virile	98	}	24	
9	Virile	113		106	
Accroissement		86 %		127 %	
10	Contrôle	58	}	11	}
11	Contrôle	63		61	
12	Normale	78	78	14	14
Accroissement		28 %		17 %	
13	Virile	117	}	25	}
14	Virile	111		114	
Accroissement		87 %		100 %	

En acceptant la définition de KORENCHEVSKY de l'unité rat, l'urine de la femme virile contenait par ce test 114 U.R. par litre et 205 U.R. par jour.

Que l'effet sur la prostate soit dû à une hormone semblable à l'hormone testiculaire et non à des impuretés de l'oestrine peut être conclu des travaux de KORENCHEVSKY et DENNISON (1934) qui ont montré que l'addition d'oestrine à l'hormone testiculaire cause seulement, si elle se produit, une légère augmentation dans le poids de la prostate. Avec une injection journalière de 10 U. d'oestrine pendant 7 jours ils ne trouvèrent pas d'influence appréciable sur le poids de la prostate. Il n'est pas possible que la dose journalière d'extrait urinaire de la femme virile injectée dans cette expérience, en usant de la même technique, fût supérieure à une fraction de ce taux.

Quoiqu'il en soit les résultats obtenus par les deux méthodes sont comparables dans leurs variations et leurs auteurs ont continué leurs recherches en utilisant le test chapon.

Voici leurs résultats :

Cas. Diagnostic	Hormone mâle		Corps œstrogène	
	Unités par litre - par jour		Unités par litre - par jour	
1.- Syndrome adrénogénital				
1 —	> 200	> 250	—	—
2 —	> 150	> 300	> 200	> 400
	> 250	> 500	> 400	> 800
3 —	> 100	> 200	< 400	< 800
	> 200	< 400		
4 —	> 100	> 220	< 300	< 660
	> 150	> 330		
5 — ablation surrénale gauche	> 150	> 150	> 100	> 100
			> 200	> 200
6 — 4 jours après	< 50	< 80	< 50	< 80
7 — 21 » »	< 50	> 100	< 50	> 100
	> 100	> 200	> 100	> 200
8 — 4 mois après	> 250	> 300	> 50	> 60
	< 400	< 500	> 100	< 120
2. do				
1 —	> 50	> 110	> 150	> 330
	> 100	< 220		
2 —	< 50	< 80	< 500	< 800
3 —	—	—	> 200	> 400
4 —	> 100	> 180	> 400	> 720
	> 150	> 270	< 800	< 1440
5 —	> 100	> 100	> 200	> 200
	< 150	< 150	< 400	< 400
3. do				
1 —	> 50	> 80	< 50	< 50
	> 100	> 160	—	—
2 —	> 50	> 50	< 150	< 150
	< 100	< 100		
4. do				
1 —	< 50	< 60	< 400	< 500
2 —	< 50	< 30	> 400	> 250
			> 800	< 500
3 —	—	—	> 200	> 160
			< 400	< 320
5. do				
1 —	< 50	< 80	< 50	< 80
6. do				
1 —	< 50	< 100	< 400	< 800
7. do				
1 —	60	60	200	200
	75	100	300	390
	150	180	600	720
	100	105	100	105
8 - Syndrome de Cushing				
1 — (D ^r HARE)	> 200	> 200	> 200	> 200
	< 400	< 400	> 400	> 400
2 —	—	—	> 600	> 600
9. do				
1 —	> 50	> 80	> 200	> 320
	< 60	< 90	< 600	< 960
10. do				
1 —	> 50	> 90	< 400	< 700
11. S d'Achard-Tiers	< 50	< 80	< 100	< 160
12.- Pseudohermaphrodite				
1 —	> 250	> 75	> 400	> 120
	< 350	< 100	< 800	< 240
2 —	> 50	> 40	< 850	< 680
	> 100	< 80	< 1700	< 1360
3 —	> 100	> 100	> 200	> 200
13. do				
1 —	> 200	> 200	< 550	< 550
2 —	> 250	> 170	> 500	> 330
14. do (âge 4 ans)				
	> 50	> 25	< 150	< 75
	< 100	< 50		

Dans les cas 1 et 8, le taux des substances gonadotropes urinaires était normal.

Il est intéressant de rapprocher ces recherches biologiques de quelques résultats expérimentaux.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Un certain nombre d'expériences ont été faites pour déterminer le rôle des ovaires ou de la surrénale dans le syndrome de virilisation et leur lien physiologique avec l'hypophyse.

A. — **Expériences concernant l'ovaire.**

Deux fonctions ont été mises en valeur par les expérimentateurs : celle du « rete ovarii » et celle du « corpus luteum ».

La première a été étudiée par LIPSCHUTZ, qui a enlevé chez 20 cobayes un ovaire entier et la circonférence ovarienne du côté opposé, ne laissant donc que le « rete ovarii » où existent fréquemment des restes embryonnaires mâles. Il réalisait donc la suppression expérimentale du frein normal de la sécrétion ovarienne sur ces restes masculins et leur permettait ainsi de se développer et de sécréter l'hormone mâle. En effet il a constaté chez 6 de ces animaux, trois mois environ après l'opération, l'hypertrophie du clitoris, et le développement des cornes épidermiques. La glande mammaire, l'utérus et le vagin étaient en plein développement. Le fragment ovarien présentait toujours une lutéinisation très prononcée. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par de JONCH et MULDER (1932), par NEUMANN (1934), qui ont obtenu une augmentation dans le volume du clitoris de femelles de cobaye en injectant un extrait testiculaire; de plus ces femelles sont stériles et se battent avec les mâles.

D'autre part il semble que l'augmentation de la quantité de l'hormone lutéine fournie par l'ovaire soit susceptible d'entraîner à la longue, l'apparition du syndrome de virilisme. A l'appui de cette hypothèse STEINACH et KHUN ont démontré que la masculinisation peut être provoquée par les rayons X ou l'administration d'hormones antehypophysaires. Les auteurs ont constaté chez

les animaux ainsi masculinisés, une forte lutéinisation au niveau de l'ovaire. Bien plus, ils ont aussi obtenu cette masculinisation par injection répétée d'extraits de corps jaune à haute dose, comparable à celle qui survient après implantation de testicules sur des rats castrés.

B. — Expériences concernant les surrénales.

a) *Injection d'extraits corticaux.*

MIGLIAVACCA a traité par le « cortingen » des souris jeunes, femelles, et a trouvé un développement de la muqueuse utérine et une lutéinisation précoce des ovaires.

HARTMANN et BROWNELL freinent le rut du rat femelle par la cortine.

b) *Ablation de la cortico-surrénale.*

Elle a sur les organes génitaux un certain nombre de conséquences :

— MARTIN, KNOCK et BRITTON opérant sur des rats ont constaté la stérilité des opérés, que guérit l'administration de cortine.

— KROCK et MARTIN (1934) ont noté que chez 92 % des animaux opérés l'oestrus disparaît, en même temps que l'animal perd 13 à 35 % de son poids; lorsque l'on donne de la cortine, l'amélioration se marque par une reprise du poids, puis l'oestrus reparaît toujours.

c) *Etude expérimentale des interrelations glandulaires sur la surrénale.*

— Les recherches expérimentales de THEODOSIEFF ont établi que l'ablation des ovaires chez des chiennes, est suivie d'une hypertrophie corticale de la surrénale, hypertrophie que l'on peut empêcher par des injections de folliculine (NEUMANN).

ROIVERI a observé que le poids des glandes quadruple, en quelques mois après l'ablation des ovaires.

Ces faits concordent pour prouver que l'hypertrophie cortico-surrénale peut être la conséquence de la disparition des ovaires ou de leur atrophie. On la trouve également pendant la grossesse.

— Quelques auteurs ont étudié les rapports existant entre la surrénale et l'hypophyse, et sa place dans les relations entre hypophyse et ovaire.

ESIASCHVILI a constaté l'action de l'urine de femme gravide du Prolan pur et d'un extrait ovarien (novooovarokrin) sur trois groupes de lapines. Dans les trois cas il a obtenu une forte augmentation du volume de la cortico-surrénale, portant surtout sur la zona fascicularis, un peu sur la reticularis et à peine sur la glomerularis, avec lipoides abondants, anisotropes, surtout dans la zona fascicularis.

Les recherches récentes de VIENTER, REISS et BALINT ont porté sur des rates infantiles épiphrectomisées. L'injection d'urine de femme enceinte ne provoque pas de lutéinisation des ovaires (1 à 20 U.R. de Prolan) chez ces animaux, tandis qu'elle apparaît assez prononcée chez les animaux normaux témoins, provenant de la même portée, avec les mêmes doses injectées.

L'écorce surrénale participe donc à la formation du corps jaune, en relation ici avec l'hormone corticotrope de l'hypophyse.

L'existence de cette dernière a été constatée expérimentalement : la surrénale atrophiée des animaux hypophysectomisés redevient histologiquement normale après traitement par cette hormone antehypophysaire. En 1934. ANSELMINO, HOFFMANN et HEROLD trouvent cette substance qui amène un agrandissement considérable du cortex surrénal chez les souris infantiles femelles, portant surtout sur les éléments cellulaires des zones fasciculées et glomérulées. Depuis la question a été reprise par de nombreux auteurs et l'on peut tenir pour certaine l'existence de cette stimuline hypophysaire, faits qui justifient à priori, la supposition d'état d'hyperfonctionnement du cortex surrénal lié à une maladie primitive de l'hypophyse et conduisant à l'hyperfonctionnement de cette dernière glande.

Peut-être ces « mitosines » hypophysaires sont-elles en relation avec les extraits embryonnaires, les tréphones (MORICARD), ce qui pourrait expliquer l'action des cancers, et en particulier des cancers du thymus.

CONCLUSIONS AU PROBLEME PATHOGENIQUE

En confrontant les observations cliniques, les renseignements fournis par les dosages biologiques et par l'expérimentation, nous pouvons déjà *éliminer quelques-unes des causes* invoquées pour la réalisation du syndrome de virilisme, parce que très accessoires et non fondées en fait.

Tout d'abord le **thymus**, d'une part à cause de sa rareté, de l'autre par sa fonction elle-même. Ces cellules tumorales secrètent vraisemblablement une substance excitant la fonction surrénalienne, soit directement, ce qui semble le plus probable, soit indirectement en stimulant la formation d'hormone corticotrope de l'hypophyse, mais alors sans modifier ou presque le volume de la glande. Le problème n'est que posé, sans être résolu. Ce qui est réel, c'est que dans ces cas les surrénales ont été sollicitées par une substance surrénalotrope et l'activité de la glande hyperplasiée donne l'explication la plus satisfaisante de la virilisation.

La **glande thyroïde** ne semble pas non plus jouer un rôle très important dans la répartition mâle du système pileux. Léopold LEVI a montré que si le corps thyroïde agit surtout sur la croissance des cheveux, des cils et des sourcils, au contraire, la barbe, les moustaches et les poils du corps sont sous la dépendance des glandes génito-hypophysaires et surrénales, arguments de plus en faveur de l'origine du virilisme et de l'hypertrichose si spéciale qu'il comprend. Dans les quelques observations que nous avons résumées, nous pensons que l'action de la thyroïde peut s'expliquer de deux façons :

— Ou la sécrétion du corps thyroïde troublée primitivement (Basedow) agit secondairement sur l'ovaire et trouble à son tour la sécrétion de ce dernier; on connaît l'aménorrhée des thyroïdiennes;

— ou bien la lésion primitive, pathologique de l'ovaire agit secondairement sur la thyroïde et la lèse, soit directement soit par l'intermédiaire de l'hypophyse. ARON, de Strasbourg, trouve dans le sang de femme ayant une atrésie ovarienne une augmentation de l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse. On peut donc dire que la lésion thyroïdienne au cours du syndrome de virilisme

n'est qu'une coïncidence, la cause réelle restant une viciation de la sécrétion ovaro-cortico-hypophysaire. Il est peut-être vraisemblable de la rattacher au syndrome d'hyperfolliculinémie primitive, l'hirsutisme étant également une autre conséquence de ce syndrome, due à une réaction exagérée ou déviée de l'organisme à cet excès de folliculine. Nous ne serions donc alors qu'en présence d'un cas particulier, une forme clinique du virilisme.

En troisième lieu nous pensons pouvoir éliminer de même **l'hypophyse** comme facteur direct du virilisme. Pour LEYTON et BAUER, et nous nous rangeons à leur avis, le syndrome dans l'altération primaire de l'hypophyse est dû à une réaction des cortico-surrénales sollicitées par un excès d'hormone corticotrope de la pituitaire, dont l'existence supposée par BAUER a été prouvée par COLLIP, ANDERSON et THOMPSON en 1933. Nous avons vu plus haut les constatations expérimentales faites par ANSELMINO, HOFFMANN et HEROLD à ce propos et comment ces faits justifient l'hypothèse d'hyperfonctionnement du cortex causé par l'hyperfonctionnement primitif pathologique de l'hypophyse. C'est ce cadre clinique que CUSHING a décrit en 1932 sous le nom de « basophilisme pituitaire » qui ressemble dans tous ses détails aux états dûs aux tumeurs primaires de la cortico-surrénale, jusqu'à l'identité, au point que le diagnostic clinique différentiel entre les deux est à peu près impossible, si bien que l'on est en droit de conclure que *la maladie de CUSHING est un inter-rénalisme secondaire*, prenant son origine dans l'hypophyse par une production abondante d'hormone corticotrope.

FRANK en 1934 a rapporté deux cas où le diagnostic porté fut basophilisme et l'autopsie montra un adénome du cortex surrénal avec pituitaire normale. RAAB ne trouve que 15 fois sur 23 autopsies l'adénome basophile dans les « maladies de CUSHING ».

Par contre BAUER a été jusqu'à une laparotomie exploratrice sans trouver de tumeur surrénale dans un syndrome typique d'hyperfonctionnement du cortex surrénal, où l'on retrouva plus tard un adénome basophile dans les coupes d'hypophyse faites en série. Il y avait alors hyperfonctionnement secondaire sans hypertrophie, comme BROSTER en a vu quelques cas, guéris par lui après ablation d'une surrénale subnormale.

Dans les cas d'adénome hypophysaire on améliore l'état des malades par radiothérapie crânienne qui est sans action sur les cas dus à une tumeur corticale, où l'hypophyse est normale.

Il est bon de reconnaître que, si d'une part l'hypophyse augmente la sécrétion de la surrénale, un excès de cortine peut provoquer des modifications dans l'aspect histologique de l'hypophyse, comme certains l'ont vu, en particulier LESHER en 1934, sans pourtant que ce soit la règle, contrairement à ce que l'on constate entre adénome basophile et hypertrophie corticale avec virilisme, qui marchent toujours de pair; cela signe toutefois les fonctions d'échange entre les deux glandes.



Il reste en fait trois glandes ayant une action certaine et directe sur la virilisation des femmes : **le testicule, l'ovaire, la cortico-surrénale.** De cette constatation capitale résulte un certain nombre de conséquences que nous allons passer en revue.

Pour comprendre ce fait, il est bon de rappeler tout d'abord les rapports existant entre la cortico-surrénale et les glandes génitales :

1° *Même origine embryonnaire* aux dépens de l'épithélium coelomique primitif (corps de Wolf);

2° *Identité de structure histologique* entre les cellules à lutéine du corps jaune, les cellules interstitielles du testicule et les spongyocytes de la corticale, d'où dérive la difficulté dans la détermination de la variété histologique de certaines tumeurs, comme dans un des cas de NEUMANN où une tumeur est dite « carcinome ovarien avec modifications régressives qualifiable d'hypernéphrome ».

On sait actuellement que la différence entre homme et femme n'est pas absolue et totale, bien que le sexe paraisse déterminé dès la fécondation par la différence chromosomiale des spermies, comme cela semble démontré, de façon irréfutable par les beaux travaux de MORGAN et ses élèves sur la « drosophila melanogaster », qui ont abouti à la reconnaissance du chromosome X. Dès la fécondation, la différenciation de l'épithélium germinatif primitif en ovaire et testicule est chose acquise et va se faire très rapidement pour donner naissance à la glande génitale mâle ou femelle.

L'organisme sur lequel va travailler cette glande sexuelle différenciée est à valence égale mâle ou femelle, c'est la sécrétion

de cette glande primitive, différenciée en ovaire ou testicule, qui va faire prévaloir la valence féminine ou masculine, suivant le cas, et va faire régresser, avec tendance à la faire disparaître complètement, l'autre valence. Mais si cette sécrétion de la glande primitivement différenciée est pour une raison quelconque, insuffisante ou anormale, la différenciation de tout l'organisme se fait mal, on a alors un intersexe, mâle ou femelle. Pour certains auteurs, la différenciation testiculaire est un terme d'évolution plus avancée ce qui explique pour eux, la prédominance des intersexes féminins avec caractères sexuels masculins. Il y aurait alors reprise de l'évolution et non pas régression.

Nous ne pouvons que rappeler ici les travaux de DANTCHAKOFF, de WOLFF et GINGLINGER poursuivis ces dernières années sur les embryons de poulet.

Donc toute lésion de la glande génitale primitive, et dans le cas qui nous intéresse, toute lésion de l'ovaire, qui apparaît dans la vie intra-utérine, durant l'enfance, ou après la puberté, en viciant sa fonction hormonale va laisser apparaître des caractères sexuels secondaires masculins, qui, chez l'individu normal, restent complètement freinés. C'est ce que l'on voit réaliser dans les cas d'atrésie ovarienne; de plus, KOVACS a pu réunir une vingtaine de cas où le virilisme est survenu après ovariectomie (1932). Les arrhénoblastomes semblent une démonstration expérimentale des mêmes faits.

Cependant, il ne paraît pas nécessaire d'admettre qu'il existe des débris testiculaires inclus dans la surrénale, étant donnée leur même origine embryonnaire dérivée du corps de WOLF, pour expliquer le rôle virilisant de cette dernière.

3° En dehors de leur parenté embryologique et histologique, ces glandes secrètent des *substances chimiquement voisines*; il est alors permis de penser que l'action physiologique de ces hormones peut avoir quelques points communs.

En effet, il est probable que les cortico-surrénales produisent plusieurs hormones, et qu'à côté de l'acide ascorbique (vitamine C), la cortine, isolée et cristallisée, semble avoir un effet particulier sur la sexualité; elle provoque et intensifie l'évolution des caractères sexuels, mais agit surtout sur les caractères hétérosexuels normalement freinés par les glandes génitales, pour leur donner une prévalence anormale, agissant ainsi en antagoniste de l'hormone sexuelle, conduit souvent à la cessation de la fonction, et plus tard à l'atrophie des gonades. On observe plus

souvent ces états chez la femme que chez l'homme, cependant plusieurs cas de féminisation authentique masculine ont été décrits dans la littérature à la suite d'hyperfonction surrénalienne.

Mais cette action n'est pas constante et PRATHER a insisté récemment sur l'existence de tumeurs cortico-surrénales sans aucune modification des caractères sexuels secondaires, comme du reste, il a pu en être reconnu dans les arrhénoblastomes les plus typiques, constatations qui ne sont pas faites pour éclaircir le problème; il serait souhaitable que dans de tels cas, une étude hormonale précise et une analyse soigneuse de l'état endocrinien et général du sujet soit faite.

Il semble que, le plus souvent la cortico-surrénale exerce son action au niveau de l'ovaire qui se lutéinise. Cette lutéinisation aurait pour conséquence de freiner la folliculine, mais il semble également que cette lutéine soit d'une qualité anormale qui la rapproche de l'hormone mâle. D'autre part, l'ovaire fonctionnant moins, évolue vers l'atrésie, et nous savons que l'atrésie ovarienne est facteur d'hypertrophie corticale.

Il est possible que dans les sécrétions corticales, il y ait un principe qui conditionne directement l'hirsutisme, qui n'est qu'une partie du syndrome de virilisation; il existe un certain nombre d'observations où l'hirsutisme pileux caractérisé est apparu sans modifications dans la sphère génitale, avec menstruations normales ou subnormales. Nous pensons que dans ces cas, seule la cortico-surrénale est en jeu, sans intervention de l'ovaire, ou parce que celui-ci se défend mieux, et réalise ainsi un cas fruste. Peut-être notre malade est-elle dans ce cas, mais rien ne permet de penser que l'évolution doive s'arrêter à ce stade. Elle peut le faire ou reprendre sous l'influence d'une cause à déterminer.

Il nous était apparu à la lecture d'un grand nombre d'observations, qu'un principe causal commun devait unir ces cas d'apparence clinique diverse, nous pensons que ce principe est une substance virilisante, soit hormone mâle vraie, dont la formule chimique brute proposée par BUTENANDT est $C^{19}H^{30}O^2$, comme il est permis de le supposer dans les cas d'arrhénoblastomes, soit une substance d'action biologique analogue. Peut-être en effet, n'est-il pas présomptueux de penser que s'il existe une série de corps oestrogènes voisins de la folliculine ($C^{18}H^{22}O^2$), qui, sans être identiques à elle-même ont cependant une fonction physiologique semblable, il existe également une série de corps anti-oestrogènes, ou virilisants, dont le type est l'hormone

sexuelle mâle, mais comprenant encore la progestérone (lutéine) $C^{21}H^{30}O^2$, la cortine $C^{20}H^{20}O^5$ (KENDALL), à l'état pur ou légèrement modifiées en qualité par le processus pathologique qui a présidé à leur formation, et d'autres corps voisins que nous ne connaissons pas encore, tous dérivés du cholestérol, tous ayant le même noyau tétracyclique, comme semblent le prouver les travaux de BUTENANDT, ayant également une parenté chimique avec certains carbures cancérigènes et acides biliaires.

Il semble logique de penser que cet excès est la cause du virilisme et non pas une de ses manifestations. Dans la série étudiée par LÉVY SIMPSON un agrandissement du clitoris était associé à cet excès, sauf dans le cas 8 où le processus néoplasique de la surrénale fut probablement trop rapide pour permettre une grande hypertrophie, effet comparable aux expériences de DE JONG et MULDER, agrandissement du clitoris des femelles de cobaye par injection d'extraits testiculaires.

Cet excès de substances anti-oestrogènes dans l'organisme trouve son explication dans plusieurs constatations ou théories.

1° Il est évident que les tumeurs de tissus mâles spécifiques ou de cortico-surrénale, qu'elles soient ou non malignes, l'hyperplasie simple de la cortico-surrénale, provoquent un excès de ces substances dû au travail cellulaire accru.

2° L'excès est peut-être dû dans certains cas à une réaction de défense de l'organisme contre une production exagérée de corps oestrogènes (hyperfolliculinémie primitive), la réaction se faisant mal ou en excès (SEGUY). C'est ce que l'on trouve réalisé dans quelques tumeurs ovariennes à cellules granuleuses, par exemple, qui se lutéinisent secondairement, et dans ces cas entraînent la virilisation, la défense dépasse le but à atteindre. C'est ce que l'on voit également dans les cas attribués jusqu'ici à une lésion du corps thyroïde.

3° Il nous paraît que dans un certain nombre de cas, la virilisation est due à une déviation du métabolisme normal du cholestérol. Il semble vraisemblable de penser que la cortico-surrénale doit jouer un grand rôle dans ce métabolisme, soit seule, soit conjointement avec le foie, que l'on sait présider à l'évolution du cholestérol vers les oestrogènes. Il n'est pas défendu de penser que le glutathion joue, par sa présence, et peut-être par son excès dans certains cas, un rôle primordial dans ces trans-

formations en sollicitant l'activité hépatique et l'on connaît son importance dans les processus d'oxydo-réduction.

Cette viciation initiale du métabolisme du cholestérol dévie vers les anti-oestrogènes, maladie parallèle à l'hyperfolliculinémie, que l'on soit alors en présence d'une lutéine un peu modifiée, ou qualitativement plus active, soit d'une cortine où la qualité virilisante soit exagérée, soit qu'il y ait arrêt dans la dégradation des corps dérivés du cholestérol sans jeu des moyens de défense de l'organisme, entraîne alors la masculinisation de la malade.

Mais, pas plus que toute hyperfolliculinémie conduit à la maladie de Basedow, toute augmentation des corps oestrogènes n'entraîne pas fatalement le virilisme si l'organisme peut maintenir l'équilibre harmonieux dans le rapport $\frac{\text{corps oestrogènes}}{\text{corps antioestrogènes}}$ par le jeu normal de ses organes de défense, si la quantité n'est pas d'emblée si importante que l'organisme se trouve sidéré. Il semble que dans ce rôle les ovaires aient une grande part; il est habituel dans le virilisme de les trouver atrophiés, de plus, dans les cas survenant chez les femmes âgées, si l'évolution de la maladie cesse par le traitement, il n'y a pas régression des symptômes, les ovaires séniles ne reprenant pas leur fonction.

Cette notion d'équilibre entre corps oestrogènes et antioestrogènes nous permet d'aller plus loin et d'émettre l'hypothèse que les malformations congénitales, pseudohermaphrodismes, ont une cause semblable, survenant dans un stade embryo-fœtal sur un organisme en voie de développement, les caractères du sexe opposé se trouvent fixés d'une façon irréversible; nous avons du reste signalé déjà que certaines modifications du squelette, du larynx, du clitoris, survivent à la guérison du virilisme. D'une façon générale la régression des symptômes est toujours facteur de la rapidité d'intervention en rapport avec la rapidité de la marche de la maladie.

Ces recherches ne font qu'indiquer le besoin d'enquêtes serrées sur le virilisme, sur les désordres endocriniens et généraux qui l'accompagnent, appuyées sur des constatations biochimiques et histologiques précises. Les résultats permettront alors de répondre à la question primordiale pour le praticien : comment rendre normal ce métabolisme dévié ou excessif du cholestérol, qui serait le traitement réel de la maladie. Il ne reste pour le moment encore que des traitements symptomatiques plus ou moins palliatifs que nous allons rapidement passer en revue avant de conclure.

TROISIEME PARTIE

LE PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE

1° Cas simples.

Dans un certain nombre de cas, le choix d'une thérapeutique est relativement aisé : ce sont ceux où cliniquement on trouve une tumeur virilisante; il est logique d'intervenir et de l'enlever.

Les *tumeurs ovariennes* unilatérales lorsqu'elles ne sont pas adhérentes, sont d'ablation facile et donnent d'excellents résultats post-opératoires; la reféminisation est presque parfaite, seule la voix reste grave, le clitoris hypertrophié, mais la guérison est cependant réelle, ces femmes sont ensuite susceptibles de devenir enceintes, de développer une grossesse normale et de mettre au monde des enfants bien constitués. Telle cette malade de NEUMANN qui eut 4 enfants après la guérison de son virilisme.

L'ablation de *tumeurs surrénales* doit être également envisagée, susceptible également de donner de bons résultats dans les tumeurs bénignes, elle est souvent très décevante dans les tumeurs malignes. Il faut ajouter que les risques opératoires sont toujours plus grands dans ce groupe, les chocs plus intenses, parfois d'une gravité impressionnante.

Si la radiographie a montré l'existence d'une *tumeur hypophysaire*, l'opportunité d'une intervention chirurgicale pourra être discutée, la chirurgie de l'hypophyse et la détermination de son abord ayant fait de grands progrès dans ces dernières années, à moins que l'on estime meilleur de donner la préférence à un traitement radiothérapique.

2° Cas difficiles.

Mais lorsque nulle tumeur n'est perceptible, ni dans la région pelvienne, ni dans la région lombaire, le choix d'une thérapeutique devient difficile.

Il semble logique à l'heure actuelle, en présence d'une maladie grave et aussi pénible moralement pour la malade, de fonder les préférences pour le choix d'un essai thérapeutique sur les renseignements fournis par la recherche et le dosage des hormones, qui, à défaut des signes cliniques évidents, peuvent orienter le traitement.

a) Si l'on trouve une quantité anormalement élevée de prolan, il est logique de penser, dans ce cas, soit à un hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure, contre lequel la radiothérapie à dose frénatrice semble être le moyen le plus simple de lutter, soit à une non utilisation par un ovaire lésé et, dans ce cas, la greffe d'un ovaire sain trouverait son indication (COSACESCO).

b) On trouve un taux anormalement bas de folliculine sanguine et urinaire, on doit alors envisager, comme première thérapeutique des injections sous-cutanées de folliculine, en donnant la préférence aux préparations de dyshydrofolliculine, plus actives. Il faut toutefois faire ici quelques réserves à la possibilité de réactions antioestrolales aux injections de folliculine. Le traitement hormonal, jusqu'à présent, s'est montré assez décevant.

c) On trouve un excès de corps anti-oestrogènes (hormone mâle, cortine), c'est un cas fréquent certainement, il est bon alors de proposer une laparotomie exploratrice, pour vérifier d'une part les hiles ovariens, car on sait que c'est à ce niveau que persistent les restes embryonnaires masculins; on pourrait peut-être envisager dans ces cas une résection ovarienne portant sur un ou sur les deux hiles, réalisant l'inverse de l'expérience de LIPSCHUTZ. Le plus souvent ce que l'on vérifie c'est l'état des surrénales et l'on est même actuellement très tenté de penser, en présence de toute virilisation sans cause évidente, qu'un traitement agissant sur les surrénales s'impose.

Ce traitement peut être la radiothérapie sur une ou sur les deux surrénales; il présente une certaine difficulté : déterminer la dose assez élevée pour ne pas stimuler l'activité de la glande, assez basse pour ne pas la lésér de façon permanente, non plus que la peau, ni les reins voisins. Dans un cas rapporté par APERT et DUBOST, une tumeur surrénale au début a été ainsi traitée avec succès en séances de 15 minutes par semaine, avec étincelle équivalente de 25 cm., filtre de 5 mm. d'aluminium et 2 cm. de bois, une localisation de 9 cm. de diamètre, 800 K. par séance.

Les règles réapparurent après la sixième séance, après une aménorrhée de 8 mois. Il va sans dire que les malades ainsi traitées doivent être suivies de très près par la suite, pour déceler dès leur début les récives possibles. ZIMMER et COTENAU, LANGERON et DESPLATS emploient des doses de 8 à 10 h. en une ou plusieurs séances d'application. LESNE a traité une fille de 10 ans qui réalisa un syndrome de virilisme après les oreillons, par 6 séances en 3 semaines de rayons X de pénétration modérée, 300 roentgens par semaine sur chaque région surrénale; dès le deuxième traitement les poils de la figure ont commencé à tomber. Il semble, d'après les comptes rendus publiés, que le bénéfice du traitement s'ébauche dès les premières séances, sinon il ne semble pas logique de continuer l'application, elle restera sans résultats; cependant, quand elle en donne, ils sont intéressants.

Devant l'incertitude des résultats donnés par la radiothérapie surrénalienne, dont les modalités ne sont pas encore sûrement établies, un certain nombre de praticiens ont préféré confier leur malade au chirurgien pour *l'ablation d'une surrénale*. CHARLES même, dans un cas à marche rapide, a enlevé la surrénale gauche, pesant 5 gr., et accéléré la guérison par quelques séances de rayons X. Le plus souvent le chirurgien explore les deux surrénales, enlève celle qui paraît la plus volumineuse. BROSTER, qui s'intéresse depuis une dizaine d'années à cette question, a donné en 1934 les résultats opératoires de 15 cas, expérience qui lui a permis de déterminer un certain nombre de conclusions.

Il a pu établir en premier lieu le fait important que le virilisme est indépendant du poids ou du volume de la surrénale. En second lieu que les cas survenant entre 18-20 ans, après une puberté normale, évoluant en trois ou quatre ans, sont les cas où l'opération exerce l'influence la plus satisfaisante, le virilisme n'étant pas encore fixé, les autres glandes ayant un jeu normal, permettent une restauration rapide dans les suites opératoires; l'on peut parfois, dans les jours qui suivent l'opération, arracher sans douleur les poils anormaux, par touffes; dans les cas les plus résistants, il a aidé l'organisme par quelques injections de folliculine pour faire réapparaître les règles normalement, mais c'est rarement nécessaire.

Les cas de pseudohermaphrodisme, opérés après la puberté ne sont pas guéris par l'opération, les caractères sont fixés; il est donc trop tard pour intervenir, mais peut-être une opération faite précocement aurait-elle de bons résultats.

Le problème reste à discuter pour les cas de virilisme léger, les cas frustes associés à d'autres désordres endocriniens et pour le virilisme survenant après la ménopause, où l'ovaire sénile ne fait plus les frais de la restauration, car il ne faut pas perdre de vue que l'opération est difficile, qu'elle exige une technique et des soins particuliers, qu'elle est assez grave et choquante. Il ne faut donc l'entreprendre que si l'on espère un avantage certain pour la malade. Dans ces cas, le résultat est très bon, même si la surrénale enlevée n'est apparemment pas hyperplasiée. L'ablation n'a pas d'effet nocif sur l'état général; il semble, dans ces derniers cas, que la qualité hormonale de la cortine est telle qu'elle empêche la fonction ovarienne.

d) Dans l'éventualité d'un excès de lutéine, isolée et dosée de façon certaine, il serait logique, en l'absence de toute autre anomalie hormonale, d'envisager une ovariectomie, unie ou même bilatérale, pour essayer de supprimer le lieu de formation de cette lutéine nocive par son excès et sa mauvaise qualité. Mais il faut se souvenir également que KOVACS a réuni 20 cas plus ou moins semblables dans la littérature, où hirsutisme et virilisme sont survenus après ovariectomie, par hypertrophie corticale de la surrénale, et qu'une ovariectomie faite mal à propos prive l'organisme d'un de ses moyens de défense normale.

e) On pourrait être tenté d'essayer de neutraliser l'excès des corps anti-oestrogènes par administration de grande quantité de corps oestrogènes du type folliculine. Nous ne pensons pas qu'une telle thérapeutique soit juste. Il faut se souvenir qu'expérimentalement de fortes doses de folliculine augmentent le pouvoir lutéinisant de l'hypophyse (HOHLWEY, DESCLIN), dans un certain nombre de cas de virilisation une phase d'hyperfolliculinémie clinique semble avoir précédé l'éclosion du syndrome; enfin, dans un certain nombre de dosages faits en série, le taux de folliculine est normal ou même augmenté, et nous pensons que le traitement hormonal n'est peut-être si décevant que parce qu'on est en présence d'une viciation d'un métabolisme et non d'une fonction antagoniste.

En résumé, pour traiter ces malades, en cas de tumeur non évidente, penser toujours, et en premier lieu, à un traitement portant sur les surrénales, plus accessoirement agir sur l'hypophyse ou sur les ovaires.

CONCLUSIONS

1° Si le virilisme n'est parfois qu'un élément dans un syndrome endocrinien très complexe, le syndrome de virilisation peut toutefois apparaître à l'état de pureté.

2° Il nous a paru intéressant de rechercher dans ces cas s'il n'existait pas un lien commun unissant les différentes étiologies envisagées par les auteurs.

3° La substance virilisante, normalement présente chez la femme, semble avoir une constitution chimique qui permet de la situer cliniquement avec une certaine netteté :

- a) elle semble très voisine de l'hormone sexuelle mâle avec laquelle elle est peut-être en identité, tout au moins dans les arrhénoblastomes;
- b) elle semble également très proche de la lutéine, vraisemblablement modifiée en qualité ou en quantité;
- c) enfin, elle est également très voisine de la cortine.

4° Cette substance virilisante est en réalité produite par une seule souche de cellules, embryologiquement dérivées du coelome primitif, qui donne secondairement ovaire ou testicule et cortico-surrénale.

5° Il est possible, comme semblent l'indiquer certains dosages que l'hyperproduction de substance virilisante par le « rete ovarii », le cortex surrénal et le corps jaune de l'ovaire ne soit

en réalité que l'exagération d'un processus normal d'auto-défense contre la production de corps oestrogènes de quantité exagérée ou de nocivité particulière par trouble du métabolisme des stérols (SEGUY).

6° Mais il est possible de plus, que cette production de substance virilisante soit le résultat d'un trouble primaire dans le métabolisme du cholestérol.

Vu :

Le Président de thèse,

Léon BINET

Vu :

Le Doyen,

ROUSSY

Vu

et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie n'a pas la prétention d'être complète. Depuis trois ans les travaux se sont multipliés sur cette question et, pour ne pas alourdir inutilement ce travail, nous n'avons indiqué que les textes qui nous ont le plus servi et dans lesquels des bibliographies plus étendues peuvent être retrouvées. Pour les textes antérieurs à 1921, les indications se trouvent dans la thèse de KOECHLIN.

ALEXANDRE. — Bilateral castration in pseudo-hermaphrodite case. *Minerva med.* 2, p. 574-579, 10 nov. 1935.

ALLEN-BOURNE. — Extracts from adrenal gland causing luteinization of ovaries and endometrial hyperplasia. *Australian J. exper. Biol. and M. sc.* 14, p. 45-50, mars 1936.

ALLEN et REYNOLDS. — Physiology of the Corpus luteum, *Am. Journ. of Obst. and Gynec.* 30, p. 309-318, sept. 1935 (longue bibliographie).

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. — Glandular physiology and therapy, *Ext. of Journal*, 528 p.

ANCEL, Intersexualité. *Compt. rendu Soc. de Biol.* 120, p. 118-121, 1935.

ANSELMINO, HOFFMANN et HEROLD. — Das corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, *Arch. f. Gynäk.* 157, p. 86-102, 1934.

ANSELMINO et HOFFMANN. — Action du prolactin sur l'ovaire humain, *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 111, p. 26-36, 1935.

APERT. — Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. Hirsutisme et projeria. *Bull. de la Soc. de Péd. de Paris*, p. 501, 20 décembre 1910.

APERT. — Sur l'hirsutisme. *Bull. et Mém. soc. méd. des hôp. de Paris*, 3^e série, 44, p. 131-136, 1925.

BABONNEIX, DELARUE, GOLE et JOURDAN. — Epithélioma cortical chez une fille de 13 ans 1/2. *Bull. Soc. de Péd. de Paris*, 33, p. 258-262, avril 1935.

BAUER. — Influence des surrénales et de l'hypophyse sur la régulation de la P. A. et sur la transformation des caractères sexuels chez l'homme. *Arch. Int. de Méd. expér.* 9, p. 395-412, mars 1935. *Klin. Wchnschr.*, 14, p. 361-367, 16 mars 1935 (Bibliographie).

BENDA et KRAUS. — *Arch. f. Gynäk.* 157, p. 400, 1934.

BENECKE. — Zur Frage der Vermännlichungs geschwülste des Eierstockes (Arrhenoblastoma ovarii R. Meyer) nebst Mitteilung von zwei neuen Fällen. *Wichows. Arch. f. path. anat.* 294, p. 38-64, 1934.

BINET, BLANCHETIÈRE et MELON. — Les catalyseurs thermostables. Les catalyseurs sulfurés et en particulier le Glutathion. *Journ. de Physiol. et de Path. génér.*, 27, p. 19, mars 1929.

- BINET et GLEY. — Teneur en glutathion réduit des tissus du pigeon, action sur les glandes génitales. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 112, p. 1634, avril 1933.
- BINET, KEPINOV et WELLER. — Le glutathion dans les tissus des chiens hypophysectomisés. *Comp. rend. Soc. de Biol.*, 120, p. 589, 1935.
- BINGEL. — Verschwinden von Polyzythämie und Rückbildung einer Vermännlichung des Ovariums. *Deut. med. Woch.*, n° 2, 1924.
- BIRREL. — Suprarenal virilism. *Bristol med. chir.*, 49, p. 119, 1932.
- BISSON et GUILLAUME. — Indications et contreindications pour la radiothérapie. *Journ. de radiol. et d'électr.*, 19, p. 660-663, nov. 1935.
- BITTENCOURT. — Hyperplasie surrénale avec tumeur ovarienne. *Arq. Brasil. de cir, e ortop.*, p. 18-28, sept. 1935.
- BLAND et GOLDSTEIN. — Granulosa cells and Brenner tumors. *Surg. Gynec. and Obst.*, 61, p. 250-266, août 1935.
- BOEMINGHAUS. — Über geschlechtsverändernde Geschwülste des Nebennieren: *Ztschr. f. Urol.*, 28, p. 798-811, 1934 (Bibliographie).
- BONNIN. — Le virilisme pileux (les femmes à barbe). *Gaz. hebdomadaire des hôp. de Bordeaux*, n° 38, sept. 1927.
- BOTTIN. — Adréno-carcinome de la glande surrénale, avec syndrome d'hypertension, hyperglycémie et pseudo-hermaphrodisme. *Liège Médical*, 29, p. 277-290, mars 1936.
- BOURNE. — Sterols, sex hormones and cancer. *J. cancer research. com. Univ. Sydney*, 7, p. 34-37, 1^{er} août 1935.
- BOYD et ELDEN. — Relation of lipids to estrin and progesterin in corpus luteum. *Endocrinology*, 19, p. 599-602, oct. 1935.
- BRANDON-SCHILLER. — Action des surrénales sur les fonctions sexuelles du rat. *Comp. rend. Soc. de Biol.*, 119, p. 244-246, 1935.
- BROSTER. — *Brit. méd. journa.*, 1931, I, p. 743. *Brit. journ. surgery*, 1932, IX, p. 557. — Adreno-genital syndrome, *Lancet*, 21 avril 1934, p. 830. — 8 years experience about adrenal gland. *Proc. staff. meet. Mayo clin.*, II, p. 200, 25 mars 1936.
- BROSTER et GARDINER-HILL. — *Brit. f. j.*, 157, avril 1932.
- BROSTER et VINES. — The adrenal cortex. A surgical and pathological study. *London*, 1933.
- BROUHA. — Relation entre les glandes endocrines et le travail musculaire. *Liège Médical*, 28, p. 1093, 29 sept. 1935.
- BULLOCH et SEQUEIRA. — On the relation of the suprarenalopathies to the sexual organs. *Tr. Path. soc. London*, 56, p. 189, 1905.
- BUTENANDT. — Über die stoffliche Charakterisierung der Keimdrüsenhormone: ihre Konstitution Ermittlung und Künstliche Herstellung. *Deuts. Med. Wchnsch.*, n° 20, 17 mai et 24 mai 1935, p. 781 et 823.
- CAHANE M. et T. — Antagonisme entre folliculine et corpus luteum. *Bull. et Mém. sec. d'endocrinologie*, 1, p. 20-21, 1935.
- CALDER et PORRO. — Adenoma of adrenal cortex simulating pituitary basophilism (Cushing's syndrome). *Bull. Johns Hopkins hosp.*, 57, p. 99-110, août 1935.
- CAPLESCO C. P. — Sur l'étiologie et la pathogénie de l'hypertrophie du système pileux. *Bull. Acad. de méd. Paris*, 1925.
- CHAMPY. — Caractère ambosexuel des hormones génitales, *Bull. Acad. de méd. de Paris*, 113, p. 915-917, 25 juin 1935.

- CHARLES J. R. — Suprarenal hypertrophy (case). *Bristol med. chir. J.*, 49, p. 115, 1932.
- CLOSE. — Basophil adenoma in men with lesions of keys. *Brit. M. J.*, 1, p. 356-357, fev. 1935.
- COLLIP. — Antihormones. *Ann. int. méd.*, 9, p. 150-161, août 1935.
- COLLIP, ANDERSON, THOMPSON. — Hormone corticotrope hypophysaire. *Lancet*, II, p. 347, 1933.
- COOPER Z. K. — The relation of the endocrine glands to the growth and distribution of hair. Review of literature. *Arch. Dermat. and Syph.*, 21, p. 1007, juin 1930.
- COSACESCO, DRAGANESCO, GEORGESCO et DINISCHIOTU. — Lutéinome de l'ovaire. *Presse médicale*, 26 août 1931.
- COTTENOT. — Action des rayons X sur les glandes surrénales. Recherches cliniques et expérimentales. *Thèse, Paris*, n° 153, 1913.
- CRAINICIANU et MAVROMATI. — Antagonisme entre surrénales et ovaires. *Bull. et Mém. sect. d'endocrinologie*, 1, p. 34, 1935.
- CREW. — *Sex determination*, 1933.
- CUTLER O. J. — Corpus luteum tumor. *Am. J. obst. gynec.*, 30, p. 131-133, juillet 1935.
- DANTCHAKOFF. — Inversion sexuelle embryonnaire. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 119, p. 117 et 1120, 1935. — *Comp. rend. Acad. des Sciences*, 1937.
- DECOULX, BEDRINE, BASTIEN. — Luteinome, cas. *Bull. Soc. d'obst. et de gynec.*, 24, p. 458-459, juillet 1935.
- DOBROSKLOUSKY. — Adenome cortical causant le virilisme. *Kln. Med.*, 13, p. 1070-1074, juill. 1935.
- DOWNES et KNOX. — *J. Am. Med. Ass.*, 1924, p. 1315.
- EHRHARDT. — Occurence of corpus luteum hormone. *Monatschr. F. Geburtsh. U. Gynäk.*, 99, p. 257, juin 1935.
- ENGELHART. — Influence antagoniste de l'hormone thyroïdienne et du corps jaune. *Klin. Wchneschr.*, 14, p. 1068-70, 27 juillet 1935.
- ELLIS R. W. B. — Obesity and hirsuties of adrenal origin. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 25, p. 722, mars 1932.
- ESIASCHVILI. — Der Einfluss des Sexualhormons auf die Nebennierenrinde. *Zentralbl. f. Gynäk.*, 59, n° 46, p. 2741, 16 nov. 1935.
- FAIRLIE. — Ovarian and pituitary hormones. *Brit. M. J.*, 2, p. 533-536, 21 septembre 1935.
- FLUHMAN. — Ovary stimulating factors and antihormones. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 30, p. 584-589, oct. 1935.
- GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal. *Thèse, Paris* 1911-1912.
- GARNIER, CHABRUN. — Syndrome de Cushing. *Bull. et Mem. soc. med. des H. de P.*, 51, pp. 932, 1012, 1116, juin 1935.
- GAYET R. — Sur la répartition dans l'hypophyse des propriétés pharmacologiques reconnues à ses extraits, *Rev. prat. de Biol. appliquée*, 12 dec. 1936, p. 353.
- GIRAUD, MARGUROT, RIMBAUD. — Maladie de Cushing. *Pres. méd.* 25 mai 1935, n° 42.

- GLYNN E.-E. — The adrenal cortex, its rests and tumors its relation to other ductless glands, and especial to sex *Quart. J. med.* V, 157, janv. 1912.
- GLYNN E.-E. — *J. obst. and Gynec. Brit. emp.*, 28, p. 23, 1921 (bibliographie jusqu'en 1920).
- GNASSI. — Multiple arrhenoblastoma of the ovary, *Am. J. of obst. and Gyn.* 31, p. 135-139, janv. 1936.
- GOLDZIEHER et KOSTER. — Adrenal cortical hyperfunction, *Am. J. Surg.*, 27, p. 93-106, janv. 1935.
- HARE, ROSS et CROOKE. — Cortical carcinoma of the suprarenal with Cushing's basophile pituitary syndrome, *Lancet*, 2, p., 118-122, 10 juil. 1935.
- HOFBAUER. — Weibliche sexualhormone und das Tumorproblem, *Zent. fur Gynäk.*, 59, p. 2534, n° 43, 25 oct. 1935.
- HOFMANN. — Syndrome de Cushing, *Klin. Wchnschr.*, 14, p. 1582-1584, 2 nov. 1935.
- HOHLWEG. — Effet de l'hormone du corpus luteum sur le développement de l'hypophyse après castration. *Klin. Wchnschr.*, 14, p. 1027-1028, 20 juil. 1935.
- HOLMES G. — A case of virilism associated with a suprarenal tumor, *Quart. J. med.* 18, p. 143, 1925.
- ISMAIL K. — Syndrome d'hirsutisme déterminé par une tumeur surrénale. *Presse méd.* 38, p. 302, 1^{er} mars 1930.
- JAEGER. — Syndrome de Cushing, *Prat. méd. franç.*, 16, p. 367-374, juil. 1935.
- JENNINGS. — Hirsute virilism, *Ann. Surg.*, 102, p. 140-142, juil. 1935.
- KLEINE. — Die morphologische und hormonal funktionelle Sonderstellung der tubulären ovarialblastomen. *Arch. f. Gynék.*, 157, p. 411-428, 1934.
- KNUDD et KRABBE. — Tumeur cortico-surrénale et pseudohermaphrodisme. *Rev. fr. d'Endocr.*, 1924, n° 2, p. 114.
- KOECHLIN J. — Le virilisme pileaire chez la femme. *Thèse*, Paris 1920-1921.
- KOLODNY. — *J. A. M. A.*, 24 mars 1934.
- KORENCHEVSKY, DENNISON et LEVY SIMPSON. — Prolonged treatment of male and female rats with androsteron and its derivatives together with oestrone, *Biochem. J.*, 29, p. 2534-52, nov. 35.
- KOVACS F. — Beitrag zur Pathologie des Hirsutismus und Virilismus. *Monatschr. f. geburtsh. u. Gynäk.*, 91, p. 65, mai 1932.
- KREDIEL. — Beruht Vermännlichung durch Ovarialtumoren auf Intersexualität, *Arch. f. Gynék.*, 1934.
- LABBE M. et BOULIN R. — Hirsutisme, diabète et mélanodermie, *Bull. et Mem. soc. med. des H. Paris*, p. 1097, 1924.
- LAFFONT et BONAFOS. — Deux cas de tumeur de l'ovaire ayant stimulé la grossesse. Seminome et tumeur de Krukenberg. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gynec.*, 23, p. 642-647, nov. 1934.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Les femmes à barbe, *Æsculape*, 1925, p. 69-73 Fragilité vasculaire avec virilisme, crises de dépression intermittente et glycosurie, *Soc. méd. des H. Paris*, p. 982, 6 juin 1930.
- LANGERON L., DECHEFF E., DANES. — Etipthelioma corticosurrenal avec virilisme et hirsutisme, localisation par le pneumopéritoine, extirpation chirurgicale. *Bull. et Mém. soc. med. des H. Paris*, 53, p. 436, 1^{er} avril 1929.
- LANGERON L., DECHEFF E., DANES. — A propos d'un cas de virilisme cortico-surrénal, *J. de sc. med. de Lille* n° 16, 21 avril 1929.
- LANGERON et DESPLATS. — La radiothérapie de la région surrénale médication vaso-dilatatrice, *Press. méd.*, 38, p. 49, 11 janv. 1930.
- LANGERON. — Le virilisme pileaire, ses causes, *La gynécologie*, janv. 1934.

- LAQUEUR. — Hormone mâle et femelle. *Schweig. med. Wchnschr.*, 6, p. 1041, 2 nov. 1935.
- LESCHER. — Un cas de tumeur surrénale. *Proc. roy. soc. med.*, 27, n° 3, p. 281, n° 4, p. 404, 1934.
- LESCHER et ROBB SMITH. — Basophil adenoma. Comparison with adrenal cortico genital syndrome. *Quart. J. med.*, 4, p. 23-35, janv. 1935.
- LESNE, DREYFUS-SEE et DREYFUS. — Hirsutisme consécutif aux oreillons. Radiothérapie sur les régions surrénales. Diminution de l'hypertrichose. *Bull. soc. de Péd. de Paris*, p. 28-94, mars 1930.
- LETARD. — Explication du phénomène de « Hairlessdogs » et de l'homme hirsute. *Rev. de Path. comp.*, 34, p. 1727-41, déc. 1934.
- LEOPOLD LEVY. — Action réciproque des ovaïres et thyroïdes. *J. d'obst. et de Gyn. pratique*, 6, p. 21-54, avril 1935.
- LEVY-SIMPSON, de FREMERY et ALISON MACBETH. — The presence of an excess of male (comb-growth and prostate stimulating) hormone in virilism and pseudohermaphroditism. *Endocrinology*, 20, p. 363-372, mai 1936.
- LIPSCHUTZ A. — Masculinisation par résection partielle de l'ovaire chez le cobaye. *C. R. et Mém. de la soc. de Biologie*, 112, p. 1272, 1934.
- LOEB et autres. — Relation between anterior pituitary hormones acting on thyroid gland and ovaries. *California et West. méd.*, 43, p. 199, sept. 1935.
- LOOS et RITTMANN. — Cortico-surrénale et développement sexuel. *Endokrinologie* 1934.
- MACBETH. — Alopecia totalis supervening on hirsutism. *Proc. Roy. soc. med.*, 28, p. 369-70, fev. 1935.
- MAC LESTER. — Arrhénoblastoma, *Arch. Int. med.*, 57, p. 773-786, avril 1936.
- MARANON. — L'influence sexuelle des glandes endocrines non génitales. *Rev. franc. d'endocrin.*, 8, p. 1-25, 1920.
- MARTINS. — Question des antihormones, *Compt. Rend. soc. de Biol.*, 119, p. 753-755, 1935.
- MAUCLAIR. — Acad. de méd., 20 juil. 1920.
- MATHIAS. — Bericht über ein operativ entferntes Arrhenoblastom mit späterer Schwangerschaft; gleichzeitig ein Beitrag zur Lehre von den hormonal-aktiven Gervaeachsenen. *Zentr. f. Gynäk.*, 57, n° 8, 25 fev. 1933.
- MEIGS. — Ovarian tumors with endocrine significance. *Ann. Surg.* 102, p. 834-848, nov. 1935.
- MEYER R. — *Am. J. Obst. et Gynec.*, 22, p. 706, 1931.
- MINET-HOUCKE. — Virilisme pileux chez une femme âgée. *Rev. d'endocrin.*, 13, p. 33-36, fev. 1935.
- MOEHLING. — Basophil adenoma, case. *J. Michigan M. Soc.*, 34, p. 263-267. Mai 1935.
- MORICARD. — Hormone sexuelle féminine, *Gynec. et Obst.*, 32, p. 197-246, sept. 1935.
- MORICARD. — Mitosines, folliculine, lutéine, *Paris médical*, 2, p. 101-110, 10 août 1935.
- NEUMANN. — Schwangerschaft und Geburt nach Vermännlichung und Wiederweiblichung. *Deut. Med. Woch.*, 57, n° 32, 7 août 1931.
- NEUMANN. — Cortico-surrénale et sexualité. *Arch. für Gynäk.*, 160, p. 481-505, 1936.
- NILES Henry. — Relation of the adrenal glands to hypertrichosis. Results of irradiation of the adrenals and review of the literature. *Arch. dermat. and syph. (A. M. A.)*, 32, p. 580-588, oct. 1935 (Chicago).

- NOVAK. — Sex determination, *J. A. M. A.* 105, p. 413, 10 août 1935.
- NOVAK et BRAWNER. — *Am. J. Obst. et Gynec.*, 28, p. 637, 1934.
- NOVAK et GRAY. — Clinical and pathological differentiation of certain special ovarian tumors : granulosa cell carcinoma, arrhenoblastoma, dysgerminoma, Brenner tumor. *Am. J. Obst. et Gynec.*, 31, p. 213-229, fév. 1936.
- OPPENHEIM, GLOBUS SILVER et SHASKIN. — Supra renal virilism and Cushing-basophilism. *Tr. A. Am. Physicians* 50, P. 371-387, 1935.
- PARHON. — Sur les rapports du virilisme avec les altérations des centres végétatifs de la base du cerveau et de l'hypophyse. *Vol. jubilaire*, Marinesco, p. 529, 1933.
- PARHON, BALIFF et CARAMAN. — Etude anatomo-clinique sur un cas de virilisme pileaire, *Rev. franç. d'endocrin.*, Paris 1925, p. 172-185.
- PARHON, STEPANESCU, ORNSTEIN. — Rôle du cholestérol dans l'antagonisme entre ovaire et thyroïde. *Compt. rend. soc. de Biol.*, 121, p. 187-189, 1936.
- POREY et BRITTON. — *Am. J. of phys.*, 107, p. 207-212, janv. 1934.
- PENDE. — Les syndrômes surrénaux, *Rev. franç. d'endocrin.*, p. 3-9, 1925.
- PEREMY. — Adenome basophile, 80 cas. *Klin. Wchnschr.*, 14, p. 92-94, 19 janv. 1935.
- PHILIBERT. — Syndrôme de Cushing, *Progrès méd.*, p. 2032-2036, déc. 1935 et *Clinique et laboratoire*, p. 241, nov. 1936.
- PITROFFY-SZABO. — Tumeur surrénale associée avec une altération des caractères sexuels secondaires, apparence de virilisme. *Arch. f. Klin. Chir.*, 181, p. 548-553, 1935.
- PLATE. .. *Arch. f. Gynäk*, 153, p. 318, 1933.
- POPOVICI, CAPRIORU, PURJE. — Consideratiuni asupra starü intersexuale viriloide. *Clujul. med.*, fév. 1933.
- PRATHER. — *New-Engl. J. med.*, 208, p. 872, 27 avril 1933.
- Von PROBSTNER. — Hormonuntersuchungen in Corpus luteum Zysten. *Endokrinologie*, 16, p. 174-179, 1935.
- RAMOND L. — Virilisme pileaire, *Presse méd.*, n° 50, p. 821, 22 juin 1929.
- RATNER. — Beiträge zur Pathogenese und Klinik des suprarenogenitalem Symptomenkomplexes, *Mediz. klinik*, Berlin, p. 775, 1925.
- REGNIER. — Le glutathion dans les glandes endocrines. *Compt. rend. soc. de Biol.*, 118, p. 1060-62, 1935.
- RISCHEL. — 2 cases of hirsutism on due to basophilie hypophysal tumor (Cushing) *Hospitaltid*, 78, p. 365-382, 2 avril 1935.
- ROIROIRE. — Correlations hyphyso-endocriniennes, *Presse méd.*, n° 75, 19 sept. 1934, n° 96, 1^{er} déc. 1934, n° 11, 6 fév., n° 18, 2 mars, n° 27, 3 avril, n° 38, 11 mai 1935.
- ROCH. — Adenoma basophile de l'hypophyse, *Presse méd.* n° 48, 16 juin 1934, p. 987.
- SCHERESCHEWSKY. — Le syndrome surréno-génital de Cooke-Apert-Gallais. *Rev. franç. d'endocrin.*, n° 2, déc. 1931.
- SCHOCKAERT. — Arrhenoblastome, *Bruxelles méd.*, 16, p. 525-33, 2 fév. 1936.
- SCHOLLER et JEKEY. — *Wiener Arch. in Med.*, 1931.
- Von SCHWARZMAN. — Ueber einen Fall von Virilismus. *Schweiz. méd. Wochenschr.*, 65, p. 819-821, 31 août 1935.
- SEDLACZEK. — Geheiltes Arrhenoblastom mit nachfolgender schwangerschaft; gleichzeitig ein Beitrag zur Lehre von den hormonal-aktiven Keimdruesengewachsen. *Arch. f. Gynäk*, 153, n° 2, 21 avril 1933.

- SEGUY J. — Causes du virilisme, *Bull. soc. de sex.*, 2, p. 395-99, juil. 1935.
- SEGUY J. — Causes et traitement du virilisme, *Gyn. et Obst.* 33, p. 215-220, mars 1936.
- SIGWALD. — Basophilisme hypophysaire, *Sc. méd. prat.*, 15 déc. 1934.
- SORREL et SORREL-DEJERINE. — Gynandroïde, Virilisme sans hirsutisme, sans tumeur décelable. *Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir.*, 61, p. 213-218, 16 fev. 1935. *Presse méd.*, 43, p. 942-945, 1^{er} juin 1935.
- STEIN. — Sex difference in gonad stimulating potency of young gonadectomized rats. *Proc. soc. expér. Biol. et Med.*, 33, p. 95, oct. 1935.
- Von STROLK et PENAU — Hormone du corps jaune, *Bull. soc. chim. Biol.*, 17, p. 472-484, mars 1935.
- STRAUSS. — Über Hirsutismus suprarenalis, *Klin. Wchnschr.*, 7, p. 27-29, 1^{er} janv. 1928.
- STRAUSS. — Über Hirsutismus und Virilismus suprarenalis, *Deut. med. Wchnschr.*, 52, p. 2112, 10 dec. 1926 et 17 dec. 1926.
- STRAUSS. — Zur Frage des Interrenalismus unter besonderer Berücksichtigung pluriglandulärer Störungen. *Endokrinologie*, 16, p. 1, 1934.
- SWAN et STEPHENSON. — Basophil adenoma, case. *Lancet*, 1, p. 372-374, 16 fev. 1935.
- SZATMARY. — Über eine virilisierende Ovarialgeschwulst. *Arch. f. Gynék.*, p. 157, 1934.
- THADDEA S. — Funktionelle Wechselbeziehungen Zwischen Nebennierenrinde und Keimdrüsen. *Zentralb. f. Gynäk.*, 59, p. 1208-13, 25 mai 1935.
- TUFFIER. — *Bull. Ac. méd.*, mai 1914.
- TUSQUES. — Les caractères ambosexuels et l'ambosexualité des hormones sexuelles, p. 76, pp. 1935.
- ULRICH. — Basophil adenoma, Case. *Minnesota med.* 18, p. 73-77, fev. 1935.
- WAGNER. — Über Vermännlichung durch bestimmte Ovarialtumoren. *Deut. med. Wchnschr.*, n° 27, 4 juil. 1930.
- WAKEFIELD et SMITH. — Addison's disease suprarenalopathies, sclerosis of the glands of internal secretion. *Am. J. M. Sc.* 174, p. 343, sept. 1927.
- WEILL M.-P. — Physiologie du corps jaune, *Sem. des H. de Paris*, 11, p. 324-327, juin 1935.
- WEIL et PLICHET. — Hirsutisme avec diabète sucré, *Soc. méd. des hop. Paris*, 10 mars 1921.
- WEIL, WEISSEMAN-NETTER et RENAUX. — Hirsutisme et diabète, *Gaz. méd de France*, p. 373, août 1930.
- WINTER, REISS et BALINT. — Cortico-surrénale et lutéinisation, *Klin. Wchnschr.*, 13, p. 146, 27 juin 1934.
- WHITE. — Hypertension, obesity, virilism and hirsutism associated with adrenal cortical carcinoma. *Am. J. surg.*, 32, p. 347, mai 1936.
- WILLS et ROMANO. — Report of a case of luteoma with review of the literature. *Am. J. obst. et Gynec.*, 29, p. 845-49, juin 1935.
- WOLFF et GINGLINGEN. — Etudes expérimentales sur l'intersexualité, sur les embryons de poulet. *Compt. rend. acad. des sc.* 1935, p. 200, 201, 1055. 1983, 2221, 2118.
Compt. rend. soc. de Biol., 120, p. 8, 114, 116, 118, 901, 903, 1312, 1314, 1366, en 1935.
Arch. d'anat. hist. et embryol., 20, p. 219-278, 1935.
- WRIGHT. — Basophiladenoma, 4 cases. *M. Rec.*, 141, p. 191-196, 20 fev. 1935.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	Pages 5
--------------------	------------

PREMIERE PARTIE

<i>Le syndrome clinique</i>	8
1° Déféminisation	8
2° Masculinisation	9

DEUXIEME PARTIE

LE PROBLÈME PATHOGÉNIQUE	11
--------------------------------	----

CHAPITRE PREMIER

<i>Observations cliniques</i>	11
A. — Virilisme paraissant imputable à une lésion de l'ovaire	11
1° Lutéinomes	12
2° Tumeurs masculines	14
B. — Virilisme par lésion de la cortico-surrénale	19
C. — Virilisme par lésion de l'hypophyse antérieure ..	22
D. — Virilisme par lésion thyroïdienne	24
E. — Virilisme par lésion du thymus	25

CHAPITRE II

<i>Dosages biologiques</i>	27
A. — Ce qu'il faudrait faire	27
B. — Ce qui a été fait	29

CHAPITRE III

<i>Recherches expérimentales</i>	33
A. — Expériences concernant l'ovaire	33
B. — Expériences concernant les surrénales	34
Conclusions au Problème pathogénique	36

TROISIEME PARTIE

<i>Le problème thérapeutique</i>	43
1° Cas simples	43
2° Cas difficiles	43
Conclusions	47
Bibliographie	49

